

Aus dem Institut für Veterinär - Pathologie des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

**Über Resorptionsvorgänge am unveränderten und veränderten
Stratum synoviale des Femoropatellargelenkes beim Kaninchen
unter besonderer Berücksichtigung der Gelenkblutung**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinär-
medizin an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriella Brentano
Tierärztin aus Mailand/Italien

Berlin 1977

Journal - Nr. 907

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

**Über Resorptionsvorgänge am unveränderten und veränderten
Stratum synoviale des Femoropatellargelenkes beim Kaninchen
unter besonderer Berücksichtigung der Gelenkblutung**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinär-
medizin an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gabriella Brentano
Tierärztin aus Mailand/Italien

Berlin 1977

Journal-Nr. 907



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender : Prof. Dr. H. -H. FREY

Referent : Prof. Dr. K. DÄMMRICH

Korreferent : Prof. Dr. H. -J. WINTZER

Tag der Promotion : 27. Juni 1977

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. SCHRIFTTUM	6
A) MORPHOLOGIE DER GELENKKAPSEL	6
1. Struktur der Synovialis	7
2. Struktur der Deckzellen	8
B) FUNKTION DER SYNOVIALIS	9
1. Sekretionsvorgänge	10
2. Resorptionsvorgänge	13
C) DIE TRAUMATISCH BEDINGTE GELENKBLUTUNG	14
D) DIE EXPERIMENTELL ERZEUGTE GELENKBLUTUNG	18
1. Verhalten der Synovialis nach einer einmaligen Eigenblutinjektion	18
2. Verhalten der Synovialis nach mehrmals wiederholten Eigenblutinjektionen	19
3. Verhalten des Gelenkknorpels bei Gelenkblutungen	22
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	24
A) MATERIAL	24
B) METHODIK	24
C) VERSUCHSANORDNUNG	25
1. Gruppe 1 : Resorption von injiziertem autologem Blut	25
2. Gruppe 2 : Resorption von Blut bei operativ gesetzter Gelenkverletzung	25
3. Gruppe 3 : Resorption von autologem Blut im entzündeten Gelenk	26
a. Gruppe 3a : Granugenol-induzierte Arthritis	26
b. Gruppe 3b : Blutresorption nach Granugenol-induzierter Arthritis	26
4. Gruppe 4 : Resorption von heterologem Fibrinschaum (Fibrospum ^R)	26

	Seite
D) UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	27
1. Struktur der Synovialis	27
2. Gruppe 1 : Resorption von injiziertem autologem Blut	31
3. Gruppe 2 : Resorption von Blut bei operativ gesetzter Gelenkverletzung	35
4. Gruppe 3 : Resorption von autologem Blut im entzündeten Gelenk	43
a. Gruppe 3a: Granugenol-induzierte Arthritis	43
b. Gruppe 3b: Blutresorption nach Granugenol-induzierter Arthritis	47
5. Gruppe 4 : Resorption von heterologem Fibrinschaum (Fibrospum ^R)	52
IV. DISKUSSION	62
V. ZUSAMMENFASSUNG	75
VI. SUMMARY	76
VII. LITERATURVERZEICHNIS	77

I. EINLEITUNG

Die Gelenkblutung beeinflusst Resorptions- und Sekretionsvorgänge des Stratum synoviale. Von dem Ausmaß der Funktionsstörung des Stratum synoviale ist der Ausgang einer Gelenkblutung abhängig. Dementsprechend finden sich im Schrifttum unterschiedliche Angaben über den Verlauf des Hämarthros sowie über die Zusammensetzung des Gelenkhöhleninhaltes.

Um anhand der morphologischen Befunde die unterschiedlichen Angaben interpretieren zu können, wurden experimentell bei Kaninchen Gelenkblutungen unter verschiedenen pathologischen Bedingungen erzeugt. Es wurden die Resorption von Blut aus der Gelenkhöhle nach einmaliger Injektion von autologem Blut, nach operativer Traumatisierung des Gelenks und nach einmaliger Injektion von autologem Blut bei Granugenol-induzierter Arthritis sowie die Resorption von heterologem Fibrinschaum untersucht.

II. SCHRIFTTUM

A) MORPHOLOGIE DER GELENKKAPSEL

Ein echtes Gelenk setzt sich aus folgenden Teilen zusammen : den mit hyalinem Knorpel überzogenen artikulierenden Gelenkenden zweier oder mehrerer Knochen, den Gelenkbändern und der Gelenkkapsel, die die Gelenkhöhle umschließt. Die Gelenkkapsel besteht aus einer äußeren, derben Schicht, dem Stratum fibrosum, und einer zarten inneren Auskleidung, der Synovialis, die unterteilt ist in das Stratum synoviale und die Subsynovialis. Die Dicke des Stratum fibrosum wird durch die in ihm verlaufenden Bänder und Sehnen bestimmt.

Im allgemeinen umschließt die Gelenkkapsel die Gelenkhöhle vollständig. Als anatomische Besonderheit gilt, daß z.B. beim Kniegelenk des Kaninchens die Sehne des Musculus extensor digitorum longus die Gelenkhöhle durchzieht und am lateralen Condylus des Femur ansetzt. Die Sehnenscheide, die sie innerhalb der Gelenkkapsel umgibt, stellt eine Fortsetzung der Synovialis dar.

Die Gelenkkapsel ist reichlich mit Blut- und Lymphgefäßen sowie Nerven versorgt. Die Nerven sind in Plexus angeordnet und dringen von der Faserschicht fast bis zur inneren Oberfläche der Synovialis vor. Am Übergang der Gelenkkapsel zum Gelenkknorpel befinden sich feine Kapillarknäuel (JAFFE, 1972).

Der wesentlichste Bestandteil der Gelenkkapsel ist die Synovialis. Sie wird von einer feinen, aber deutlichen und abhebbaren, stark durchbluteten inneren Auskleidung der Gelenkkapsel dargestellt; sie überzieht alle im Gelenk vorkommenden Bänder und Sehnen.

In einigen Gelenken wölben sich Fettpolster, die von einem zarten Stratum synoviale überzogen sind, in die Gelenkhöhle vor. Das infrapatellare Fettpolster des Kniegelenks ist besonders ausgeprägt.

1. Struktur der Synovialis

Das Stratum synoviale ist in der Gelenkkapsel unterschiedlich aufgebaut. An einigen Stellen läßt es sich deutlich von der darunterliegenden Subsynovialis unterscheiden, woanders gehen beide Schichten derart ineinander über, daß keine Trennung möglich ist.

KEY (1928) führt eine Klassifikation der Synovialis ein, die sich nach dem histologischen Aufbau der Subsynovialis richtet. Diese Einteilung unterscheidet einen fibrösen, einen areolären und einen adipösen Typ der Synovialis. Mehrere spätere Untersuchungen mit dem Durchlicht- und Rasterelektronenmikroskop beim Hund (WYSOCKI u. BRINKHOUS, 1972) und licht- und elektronenmikroskopische Befunde beim Schaf (CUTLIP u. CHEVILLE, 1973) bestätigen diese Klassifikation. Alle drei Typen sind in jedem Gelenk vertreten und zeigen untereinander fließende Übergänge.

Der fibröse Typ der Synovialis kommt im Kniegelenk hauptsächlich in der parapatellaren Region vor. Er überzieht das aus Bändern und Faserknorpel bestehende Stratum fibrosum der Gelenkkapsel. Rasterelektronenmikroskopisch weist er eine glatte Oberfläche mit geringer Reliefbildung auf; erst bei starker Vergrößerung läßt er eine leicht gewellte Form erkennen (WYSOCKI u. BRINKHOUS, 1972). Die Synovialisdeckzellen werden hier von sehr faserreichem, gefäßarmem Bindegewebe, bzw. Faserknorpelgewebe umschlossen. Das Stratum synoviale und die Subsynovialis lassen sich nicht voneinander abgrenzen. Es ist keine Basalmembran vorhanden. Die Deckzellen sind länglich abgeplattet, oft sternförmig mit zahlreichen Zytoplasmaausläufern; sie liegen einzeln, parallel zur Oberfläche in größerem Abstand zueinander und lassen sich kaum von den darunterliegenden Fibrozyten unterscheiden. Die Zellkerne enthalten peripher Chromatinklumpen. Zellorganellen treten ausgeprägter in den weniger langgezogenen Zellen in Form von rauhem endoplasmatischem Retikulum sowie Mitochondrien, Vesikeln und manchmal einem Golgi-Apparat

auf (CUTLIP u. CHEVILLE, 1973).

Die Subsynovialis besteht beim areolären Typ aus lockerem Bindegewebe, das reichlich Grundsubstanz und zahlreiche, bis fast an die Oberfläche reichende Blutgefäße enthält (PLIESS, 1974). Lichtmikroskopisch weist der areoläre Typ eine wellenförmige Faltenbildung auf. Diese Falten sind von unterschiedlicher Höhe und Weite und bilden ein deutliches Muster in einer Richtung. Bei starker Vergrößerung erkennt man einzelne Synovialisdeckzellen, die der Oberfläche aufliegen und Zytoplasmafortsätze in die Gelenkhöhle entsenden (WYSOCKI u. BRINKHOUS, 1972). Der elektronenmikroskopische Aufbau der Synovialisdeckzellen des areolären Typs gleicht dem des adipösen Typs und wird deshalb mit diesem gemeinsam beschrieben.

Beim adipösen Typ wird das subsynoviale Fettgewebe von Deckzellen in 1 - 3 Schichten überzogen. Dabei können die Fettzellen direkt unter dem Stratum synoviale liegen und die Deckzellschicht in unregelmäßigen Abständen vorwölben, oder die Fettzellen werden durch lockeres Bindegewebe von der Deckzellschicht getrennt und es zeichnen sich rasterelektronenmikroskopisch nur geringe Erhebungen ab (WYSOCKI u. BRINKHOUS, 1972).

2. Struktur der Deckzellen

Die Synovialisdeckzellen sind zuerst von BARLAND et al. (1962) elektronenmikroskopisch beim Menschen beschrieben worden. Die locker angeordneten Deckzellen entsenden Zytoplasmafortsätze in die Gelenkhöhle, die sich überlappen und miteinander verflechten, aber nicht durch Desmosomen verbunden sind. Die Autoren unterscheiden zwei Zelltypen bzw. Funktionszustände : den häufiger auftretenden Typ A mit ausgeprägtem Golgi-Apparat, zahlreichen Vakuolen, unterschiedlich vielen elektronendichten Granula, Filopodia, Mitochondrien, intrazellulären Fibrillen und zahlreichen zellmembrannahen Vesikeln,

und den seltener vorkommenden Typ B, der vor allem durch ein gut ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum und wenige Vakuolen und Vesikel gekennzeichnet ist. Die Deckzellen sind ohne Basalmembran angeordnet.

Die Speziesunterschiede sind geringfügig. Beim Kaninchen treten häufiger pinozytotische Vesikel in B-Zellen und nur gelegentlich Filopodia in der obersten Zellage auf (GHADIALLY u. ROY, 1966). WYLLIE et al. (1964) sind der Ansicht, daß jede Synovialisdeckzelle beim Meerschweinchen gesondert von einer Basalmembran umgeben ist, da die Interzellularräume reichlich basalmembranähnliches Material neben Kollagenfibrillen enthalten. LANGER u. HUTH (1960) beschreiben bei Kalb, Hund und Meerschweinchen, daß das Stratum synoviale durch eine Basalmembran vom darunterliegenden Gewebe getrennt ist. Beim Schaf beobachten CUTLIP u. CHEVILLE (1973) neben den A- und B-Zellen zahlreiche undifferenzierte Zellen mit wenig rauhem endoplasmatischem Retikulum, Vesikeln und Granula. In einigen dieser Intermediärformen, die senkrecht zur Oberfläche ausgerichtet sind, liegt das rauhe endoplasmatische Retikulum an der Basis aber die Granula und Vesikel an der Spitze konzentriert. Auch beim Schwein wird ein dritter Zelltyp beschrieben, der durch das weitgehende Fehlen von Zellorganellen gekennzeichnet ist (ROBERTS et al., 1969). Die Synovialisdeckzellen der Ratte bilden im Gegensatz zu anderen Spezies eine mehr oder weniger kontinuierliche Zellschicht; sie scheinen durch feste Bindungen und Desmosomen miteinander verbunden zu sein (ROY u. GHADIALLY, 1967 a).

B) FUNKTION DER SYNOVIALIS

Die Synovialis hat wesentliche Aufgaben zur Erhaltung der Funktionsfähigkeit eines Gelenkes; neben mechanischen Funktionen, spielen die Produktion von Synovia und die Resorption von Fremdstoffen oder

Stoffwechselendprodukten aus der Gelenkhöhle eine wichtige Rolle.

Die oben beschriebenen drei Typen der Synovialis sind unterschiedlichen Belastungen der Gelenkkapsel zugeordnet : Der areoläre Typ kommt in Bereichen vor, die bei Gelenkbewegungen über ihre Unterlage verschoben werden müssen. Der adipöse Typ tritt in Zonen mit geringer Verschiebung auf, doch soll sein reichlicher Fettgehalt zur Schmierung des Gelenkes beitragen. Der fibröse Typ der Synovialis ist immer in den Kapselzonen vorhanden, die unter Zugbeanspruchung stehen (PLIESS, 1974).

1. Sekretionsvorgänge

Normale Synovia ist eine klare, gelbliche, visköse Flüssigkeit, die nicht gerinnt. Die Menge und Zusammensetzung ist abhängig von den Spezies und variiert außerdem bei jedem Gelenk. Ihre Funktion besteht in der Ernährung des nichtdurchbluteten Gelenkknorpels; darüberhinaus gewährleistet sie durch ihre Viskosität eine kontinuierliche Schmierung des Gelenks. Bewegung stellt ihren physiologischen Produktionsstimulus dar (SMILLIE, 1973).

Synovia stellt ein Plasmadialysat dar, dem " Muzin " zugesetzt ist (BAUER, ROPES, WAINE, 1940). Der Proteinanteil der Synovia beträgt ein Drittel des Serumproteins. Die Albumin-Globulinfraction ist meist höher als im Serum. Die Albumine stellen 60 - 75 % des Gesamtproteins. Der Prozentsatz von α - und β -Globulin gleicht dem des Serum, wohingegen der von α_2 - und γ -Globulin geringer ist. Dies liegt an der Semipermeabilität der Kapillarmembran und der Zusammensetzung der Grundsubstanz der Synovialis: Albuminmoleküle können sie passieren, während einige Globuline zurückgehalten werden. In normaler Synovia kommen keine Proteine vor, deren Molekulargewicht höher als 160.000 ist. Demzufolge fehlen die bekannten Faktoren des Blutgerinnungssystems wie Fibrinogen, Prothrombin,

Thrombin, Antithrombin, Faktor VII, " accelerator globulin " und Thromboplastin. Elektrolyte liegen in der Synovia in den Konzentrationen vor, die man nach der " Donnan-Verteilung " erwarten würde. Chloride und Bikarbonate sind in etwas höherer und anorganisches Phosphat in der gleichen Konzentration wie im Serum enthalten. Die Kalziumwerte liegen im Hinblick darauf, daß die Hälfte des Serum-Ca an Protein gebunden ist, relativ hoch. Daher nimmt man an, daß ein Teil des Kalziums in der Synovia an den Hyluronsäure-Protein-Komplex gebunden ist. Dieser Komplex wirkt zur Aufrechterhaltung eines normalen pH als Puffer. Die Konzentration der Nichtelektrolyte (Glukose, Harnstoff u. a.) gleicht annähernd der des Serums (CURTISS, 1964).

Beim Stofftransport zwischen Kapillare und Gelenkhöhle handelt es sich nicht allein um physiko-chemische Vorgänge wie Semipermeabilität der Basalmembran sondern auch um eine biochemische Leistung der Selektion und des Transportes durch die Kapillarendothelien. Zahlreiche Vesikel in den Deckzellen und den Kapillarendothelien weisen auf diesen transzellulären Transportmechanismus hin, der als " Cytopempsis " oder " transmission by cell " bezeichnet wird. Der Stofftransport erfolgt als Aufnahme kleinster Flüssigkeitströpfchen in die Zelle, Zellpassage und Ausschleusung. Wahrscheinlich wird die Substanz beim Durchwandern der Endothelzelle durch deren Stoffwechsel verändert, so daß auf diese Weise eine Selektion erfolgen kann (DETTMER u. COTTA, 1962).

Das oben erwähnte " Muzin " in der Synovia besteht aus einem Hyaluronsäure-Protein-Komplex, der hoch polymerisiert vorliegt und als " Hyaluronat " (SANDSON u. HAMERMAN, 1962) bezeichnet wird. Dieses Mukopolysaccharid setzt sich aus Glucuronsäure und N-acetylglucosamin zusammen. Sein hohes Molekulargewicht und das Volumen des Moleküls sind für die Viskosität der Gelenkflüssigkeit verantwortlich (CURTISS, 1964). Darüberhinaus übernimmt das Hyaluronat bei der

Ernährung des Gelenkknorpels eine Trägerfunktion (WILLIAMSON et al., 1966). Die Hyaluronsäureproduktion findet in der Synovialis statt. Dies kann in vitro experimentell demonstriert werden : Hyaluronsäure kann im Nährmedium einer Synovialiszellgewebekultur nachgewiesen werden (VAUBEL, 1933; KLING et al., 1955; CASTOR, 1957; HEDBERG u. MORITZ, 1958) und radioaktive Hyaluronsäure kann aus einer Synovialiszellgewebekultur isoliert werden, nachdem sie mit Glukose C^{14} inkubiert worden ist (YIELDING et al., 1957). Welcher Zelltyp spezifisch für die Hyaluronsäureproduktion in Frage kommt, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Mehrere Befunde weisen darauf hin, daß sie in den Synovialisdeckzellen stattfindet : die intensive Färbung des Gewebes mit der PAS-Reaktion im Bereich der Synovialisdeckzellen (LEVER u. FORD, 1958), die fehlende Färbung der Deckzellen und der sie umgebenden Matrix nach Behandlung mit Streptokokkenhyaluronidase (HAMERMAN u. RUSKIN, 1959), der hohe Gehalt an oxydierenden Enzymen in den Deckzellen, besonders in ihren Zytoplasmafortsätzen (HAMERMAN u. BLUM, 1959) sowie eine Fluoreszenz in den Synovialisdeckzellen nach Applikation eines Antiserums gegen das Hyaluronsäureprotein und eines mit Fluoreszein beladenen Antiserums gegen das γ -Globulin (BLAU et al., 1965).

Innerhalb der Zelle ist der Golgi-Apparat vermutlich der Ort der Hyaluronsäuresynthese (ROY u. GHADIALLY, 1967 b). Nach Injektion Tritium-markierter Glukose ist die Radioaktivität in vielen Zellen im Golgi-Apparat lokalisiert. Später verlagert sich die radioaktive Substanz gegen die sezernierende Oberfläche der Zellen und erscheint in ihren Sekreten (PETERSON u. LEBLOND, 1964).

Das Hyaluronat enthält 2 % Protein, das fest an die Hyaluronsäure gebunden ist (SANDSON u. HAMERMAN, 1962). Die Synthese dieses Proteinanteils findet wahrscheinlich ebenfalls in den Synovialisdeckzellen statt (WILLIAMSON et al., 1966). Auf welche Weise das Hyaluronat aus der Zelle ausgeschleust wird, in welcher Größe das

Molekül transportiert wird, ob an der Zelloberfläche eine weitere Polymerisation stattfindet und wie es in die interzelluläre Grundsubstanz gelangt ist unbekannt (CURTISS, 1964).

2. Resorptionsvorgänge

Neben der Synoviaproduktion spielt die Resorption beim Entfernen von Stoffwechselendprodukten aus der Gelenkhöhle eine wesentliche Rolle für die Erhaltung des Gelenkknorpels. Die Resorption von echten sowie kolloidalen Lösungen und feinen Suspensionen aus der Gelenkhöhle in das Subsynovialgewebe geht vergleichsweise schnell vor sich (ADKINS u. DAVIES, 1940). Wie Experimente mit radioaktivem Phosphor ergeben haben, ist die Synovialis in der Lage, intraartikulär injiziertes, wäßriges Kaliumphosphat innerhalb von 20 - 25 Minuten zu resorbieren (RUCKES, 1961). Die Substanzen werden je nach der Partikelgröße auf unterschiedliche Weise aus der Subsynovialis abtransportiert. Kleine Partikel, echte Lösungen z.B., dringen leicht in Kapillaren und Lymphgefäße ein. Bereits kleine kolloidale Teilchen - Kongorot z.B. - dringen nur schwer in Blut- und Lymphgefäße ein (ADKINS u. DAVIES, 1940). Größere Partikel wie Tusche z.B. werden von Makrophagen aufgenommen. Letztere können längere Zeit in der Gelenkkapsel bleiben oder werden durch Lymphgefäße abtransportiert (RYNEARSON, 1931; KEY, 1926). Makrophagen können sich auch zu Granulomen vereinigen, die dann von einer gut durchbluteten Faserkapsel umgeben werden (ADAM, 1966). Den Resorptionsmechanismus von Fremdstoffen aus der Gelenkhöhle beschreibt KEY (1926), nachdem er kolloidalen Kohlenstoff intraartikulär injiziert hat. Er findet folgende Reaktionsabläufe gleichzeitig nebeneinander : Ein Teil wandert direkt durch das Stratum synoviale, einige Kohlenstoffpartikel dringen in die Synovialisdeckzellen ein, einwandernde Leukozyten und Makrophagen phagozytieren Kohlenstoff und transportieren ihn in die Subsynovialis, Fibrinklumpen, die Kohlenstoff enthalten, haften der Synovialis an; dann wandern Zellen ein und bilden an der freien Oberfläche ein neues

Stratum synoviale, das den Fremdstoff aus der Gelenkhöhle ausschließt. ADAM (1966) kann die Phagozytose der Kohlenstoffpartikel durch Leukozyten und Makrophagen, sowie die Aufnahme durch die Synovialisdeckzellen bei eigenen Experimenten bestätigen. Die Frage welcher Zelltyp an der Resorption beteiligt ist, ist von verschiedenen Autoren untersucht worden. Auf Grund des hohen Lysosomengehaltes wird vermutet, daß dem Zelltyp A eine besondere Funktion bei der Resorption zukommt (BARLAND et al. , 1962). Tatsächlich wird intraartikulär injiziertes Eisendextran insbesondere vom Zelltyp A der Synovialisdeckzellen aufgenommen (BALL et al. , 1964). Ferritinpartikel erscheinen bereits 3 Minuten nach der Injektion in pinozytotischen Vesikeln und Vakuolen nahe der Oberfläche der Synovialisdeckzellen (MUIRDEN, 1963).

Der Resorptionsvorgang läuft vermutlich als Phagozytose bzw. Pinozytose ab (BALL et al. , 1964; GHADIALLY et al. , 1970; COCHRANE et al. , 1965; LUCKENBILL u. COHEN, 1967). Die beiden Begriffe werden auch unter der Bezeichnung " Endocytose " zusammengefaßt (RUBARTH u. BJÖRKLUND, 1972). COCHRANE et al. (1965) können an den Synovialisdeckzellen beobachten, daß sich das Material der Zelloberfläche anheftet, die Zellmembran in ihrer Struktur verändert, eventuell auflöst und das Zytoplasma die aufgenommenen Partikel umfließt. Daneben bewirken Resorptionsvorgänge eine verstärkte Bildung von Filopodia (GHADIALLY et al. , 1970) sowie eine Zunahme des rauen endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates (COCHRANE et al. , 1965).

C) DIE TRAUMATISCH BEDINGTE GELENKBLUTUNG

Eine Blutung in die Gelenkhöhle bezeichnet man als " Haemarthros ". Meist entsteht er durch eine Rhexisblutung als Folge eines mechanischen Traumas mit Zerreißung der Synovialis. Die häufigsten Traumen sind Distorsionen, Kontusionen, Luxationen sowie Frakturen

der Knochenenden im Bereich eines Gelenks. Wird bei solchen Frakturen der Markraum eröffnet oder zerreißt die Synovialis über einem Fettpolster, gelangt außer dem Blut Fett in die Gelenkhöhle; dies bezeichnet man als " Lipohaemarthros " (SENTURIA u. SIMON, 1947; SAXTON, 1962; GHADIALLY u. ROY, 1969). Der Haemarthros stellt eine gedeckte Wunde dar und ist steril. Geht die Verletzung mit einer Kapselzerreißung einher, erfolgt auch eine Blutung in das periartikuläre Gewebe. Darüberhinaus kann ein Haemarthros infolge einer Erkrankung wie Osteochondrosis dissecans, Arthrosis deformans, Chondromatose u. a. entstehen. Voraussetzung für die Blutung ist die Einklemmungsbereitschaft von frei beweglichen Gewebsteilen durch bereits bestehende Leiden bei gleichzeitiger chronischer Synovialitis (ANDREESEN, 1970).

Als Sonderform des Haemarthros sei die Diapedesisblutung bei haemorrhagischen Diathesen erwähnt, die bei septischen und infektiösen Erkrankungen infolge toxischer Gefäßwandschädigung oder z. B. bei Hämophilie auf Grund einer Störung im Blutgerinnungssystem auftreten. Diese Formen des Haemarthros finden hier keine Berücksichtigung, da primär der Verlauf des traumatisch bedingten Haemarthros untersucht werden soll. Im allgemeinen ist beim Haemarthros die ausgetretene Blutmenge gering; sie wird bei erhaltener Gelenkkapsel durch ihre Kapazität und begrenzte Ausdehnungsfähigkeit bestimmt. Deshalb kommt die Blutung bald zum Stehen. Daraufhin gerinnt das Blut etwa zu einem Drittel und bildet freie Koagula oder Auflagerungen auf der Synovialis. Die ersteren zerfallen zu einem fetthaltigen Detritus und werden zusammen mit dem flüssig gebliebenen Anteil sehr langsam resorbiert; die der Wand anhaftenden Gerinnsel werden organisiert.

Besteht ein Kapselriß und gelangt das Blut in das periartikuläre Gewebe, erfolgt über die zahlreichen Lymphgefäße eine sehr viel schnellere Resorption (NIEBERLE u. COHRS, 1949; JOEST, 1929).

Die unvollständige Gerinnung in der Gelenkhöhle wird darauf zurückgeführt, daß bei einem einmaligen Trauma die gerinnungshemmenden

Eigenschaften der Synovialis wirksam werden. Die Hemmung der Blutgerinnung im synovialen Gelenk hat mehrere Ursachen. Der Synovia fehlen die meisten Blutgerinnungsfaktoren (CURTISS, 1964). Im Synovialgewebe und im Kapselbindegewebe ist kein Gewebsthromboplastin nachweisbar (ASTRUP u. SJØLIN, 1958). Das Vorkommen eines Gewebe-Plasminogen-Aktivators in der Gelenkkapsel weist auf eine Fibrinogenolyse hin, so daß sekundäre Antikoagulationsfaktoren entstehen können.

Das Plasma-Fibrinogen des in die Gelenkhöhle ausgetretenen Blutes wird zum Substrat für zwei konkurrierende Reaktionen : einerseits die Umwandlung zu Fibrin durch Plasma-Thromboplastin, andererseits die Fibrinogenolyse durch Plasmin. Der Reaktionsablauf wird entscheidend durch das Alter des Patienten (die Fibrinogenolyse verläuft langsamer mit zunehmendem Alter) und die Schwere des Gelenktraumas beeinflußt. Die Konzentration des freigesetzten Plasma-Thromboplastins hängt von der Geschwindigkeit des Bluteintritts ab (HARROLD, 1961). SEELIGER (1926) vertritt die Ansicht, daß das Blut bei Ruhigstellung gerinnt, während Bewegung eine Defibrinierung bewirkt und es nicht zur Gerinnung kommt.

Nach schweren Traumen in Verbindung mit ausgedehnten Weichteilverletzungen im Bereich der Gelenkkapsel erfolgt eine gravierende Schädigung synovialen Gewebes. Auf Grund des massiven Bluteintritts und der starken Gewebsschädigung kommt es zum Erliegen der Gerinnungshemmung durch die Synovialis. Können die geronnenen Blutmassen nicht resorbiert werden, erfolgt Organisation und die Gelenkfunktion kann durch Adhäsionsbildungen beeinträchtigt werden (SMILLIE, 1973).

Beim traumatisch bedingten Lipohaemarthros bewirkt die Fettbeimengung eine Resorptionsverzögerung (SAXTON, 1962).

Das Trauma kann einen derartigen Reiz auf die Synovialis ausüben,

daß es zu einer reaktiven Synovialitis mit Exsudation kommt. Sie verläuft mit Zirkulationsstörungen, Dilatation von Blutgefäßen, Austritt von Plasma mit Leukozytenemigration und dem späteren Einwandern von Makrophagen (SMILLIE, 1973).

Wiederholte Traumen mit Blutungen in die Gelenkhöhle können eine sogenannte " pigmentierte villonoduläre Synovialitis " verursachen. Dabei ist die durch Hämosiderineinlagerung rotbraune Synovialis hypertrophiert und ragt mit unzähligen, untereinander verzweigten Zotten in die Gelenkhöhle. Diese stark durchbluteten Zotten bilden die Voraussetzung für erneute Blutungen, da sie auch ohne besondere äußere Gewalteinwirkung leicht gequetscht werden können.

Ein Haemarthros bewirkt einen erhöhten Innendruck in der Gelenkhöhle, der zur Kompression der Lymphgefäße in der Gelenkkapsel führt, so daß die Abfuhr der aus der Gelenkhöhle resorbierten Flüssigkeit erschwert ist. Darüberhinaus verursacht die starke Kapselspannung Schmerzen, die eine Bewegungseinschränkung nach sich ziehen.

Bei jeder Form des Haemarthros induziert die Reizung der Gelenkkapsel eine erhöhte Aktivität der Deckzellen des Stratum synoviale, die mit einer gesteigerten Synthese saurer Mukopolysaccharide einhergeht. Die stärkere Azidität der Synovia führt zur Präzipitation von Eiweißkörpern, besonders von Fibrin, das als Niederschlag auf dem Stratum synoviale die Granulationsgewebsbildung auslöst (SMILLIE, 1973).

Beim traumatisch bedingten Haemarthros ist der Proteingehalt im Erguß im Vergleich zu normaler Synovia vermehrt. Gleichzeitig besteht eine Zunahme von Synovialisdeckzellen des Typ B sowie der Intermediärzellen, die ein ausgeprägtes rauhes endoplasmatisches Retikulum enthalten und einen erhöhten RNS-Gehalt aufweisen (GHADIALLY u. ROY, 1967 a).

Leukozyten und Makrophagen, die extravasale Erythrozyten phago-

zytieren, infiltrieren die Synovialis. Außerdem sollen rote Blutkörperchen zwischen den Synovialisdeckzellen hindurch in die Subsynovialis wandern können (KEY, 1926). Das Bilirubin und Hämosiderin der hämolysierten Erythrozyten wird von Histiozyten und Makrophagen aufgenommen. Die hämosiderinspeichernden Makrophagen können lange im Kapselbindegewebe verbleiben. Sie geben der Synovialis ein dunkelgelbes oder rostbraunes Aussehen, das als Hämosiderose bezeichnet wird (SMILLIE, 1973). Auch die Synovialisdeckzellen sind befähigt, Erythrozyten zu phagozytieren und zu fragmentieren (ROY u. GHADIALLY, 1967c; GHADIALLY u. ROY, 1967b).

D) DIE EXPERIMENTELL ERZEUGTE GELENKBLUTUNG

Es sind zahlreiche Versuche an Kaninchen und Hunden unternommen worden, um das Verhalten der Gelenkkapsel nach einem experimentell erzeugten Haemarthros zu untersuchen. Die Methodik oder Zielvorstellung läßt verschiedene Gruppen erkennen :

1. Verhalten der Synovialis nach einer einmaligen Eigenblutinjektion

KEY (1929) beobachtet nach einem einmalig mit Zitratblut bei Kaninchen erzeugten Haemarthros die Bildung eines zelligen Exsudats, leichte Proliferation der Synovialisdeckzellen sowie die Immigration von Leukozyten und Makrophagen in die Subsynovialis. Das Gewebe normalisiert sich nach ungefähr 6 Tagen.

Diese Ergebnisse werden später von ROY u. GHADIALLY (1966) bestätigt; sie haben 1 - 1,2 ml Eigenblut, dem Sequestrene zur Verhinderung der Blutgerinnung zugesetzt war, in das Kniegelenk von Kaninchen injiziert. Weiterhin gelingt es ihnen, 4 Stunden nach der Injektion die Phagozytose von Erythrozyten durch Synovialisdeckzellen und nach Ablauf von 2 Tagen ihre Fragmentierung elektronenmikroskopisch nachzuweisen. Sie finden zu dieser Zeit viele Erythrozyten frei zwischen den Synovialisdeckzellen, in der Matrix und in der Subsynovialis

liegen. Darüberhinaus stellen sie eine Zunahme von B-Zellen und Intermediärzellen mit einem ausgeprägten endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat fest. Die Synthese saurer Mukopolysaccharide ist 8 Stunden und die der RNS 48 Stunden nach der Injektion deutlich erhöht (GHADIALLY u. ROY, 1967a).

2. Verhalten der Synovialis nach mehrmals wiederholten Eigenblut- injektionen

Einige Autoren haben durch mehrmalige, in regelmäßigen Abständen wiederholte, intraartikuläre Eigenblutinjektionen, einen chronischen Haemarthros zu erzeugen versucht. KEY (1929) kann auch nach 7maliger Injektion von Zitratblut in das Kniegelenk von Kaninchen über einen Zeitraum von 3 Wochen die Bildung eines zelligen Exsudats und die Infiltration der Subsynovialis mit Granulozyten und Makrophagen beobachten. Die Synovialisdeckzellen und die Bindegewebszellen der Subsynovialis sind proliferiert, es bilden sich Zotten und Faltén aus. 12 Tage nach der letzten Injektion setzen Reparationsvorgänge ein. SOEUR (1949) kann diese Befunde nach 10maliger Zitratblutinjektion in das Kniegelenk von Kaninchen innerhalb von 30 Tagen bestätigen. Außerdem stellt er 12 Tage nach der letzten Injektion eine derartige Proliferation von Fibrozyten in der Subsynovialis fest, daß der adipöse Charakter in manchen Bereichen verlorengeht. Am Ende des 2. Monats nach der letzten Injektion bemerkt er einen deutlichen Rückgang des Prozesses; nach 6 Monaten ist die Gelenkkapsel wieder völlig normalisiert.

WOLF u. MANKIN (1965) haben 2 Mal täglich 1 ml homologes Blut über 8 Wochen in das Kniegelenk von Kaninchen injiziert. Das Blut ist mit einer Zitrat-Dextroselösung gemischt worden, um die Gerinnung zu verhindern. Die Autoren beobachten neben der entzündlichen Reaktion vom 8. Tage an eine ausgeprägte Fibroblastenprolifera-

tion und eine vermehrte Ablagerung von Hämosiderin im subsynovialen Gewebe.

HOAGLUND (1967), der jungen Hunden 1 - 4 ml mit einem Antikoagulans gemischtes Blut 6 Mal wöchentlich über 18 Wochen in das Kniegelenk injiziert hat, kann neben einer Hyperplasie des Stratum synoviale, einer hochgradigen Hämosiderinablagerung in den Synovialisdeckzellen und in der Subsynovialis, einer lymphozytären und plasmazellulären Infiltration eine ausgeprägte Fibrose der Gelenkkapsel feststellen.

ROY u. GHADIALLY (1969) haben einer Gruppe Kaninchen 1 - 1,2 ml autologes Blut 1 Mal wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Monaten in ein Kniegelenk injiziert; eine andere Gruppe hat bis zu 24 Injektionen innerhalb von 7 Tagen erhalten. Makroskopisch fällt bei der 1. Gruppe insbesondere eine Fibrose und bei der 2. eine Verdickung und bräunliche Färbung der Gelenkkapsel auf. Die auffälligsten histologischen Veränderungen bestehen in einer Hyperplasie der Synovialisdeckzellen, in einer chronischen Entzündung der Subsynovialis mit Fibrose und Hämosiderose. Die Fibrose und Hämosiderose lassen sich noch 6 Monate nach der letzten Injektion nachweisen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen lassen eine ausgeprägte Hyperplasie der Synovialisdeckzellen, insbesondere der Typ B-Zellen und der Intermediärformen, erkennen. Synovialisdeckzellen und Makrophagen in der Subsynovialis speichern Hämosiderin in Siderosomen.

Eine Sonderform des chronischen, traumatisch bedingten Haemarthros ist die " pigmentierte villonoduläre Synovialitis ". Hierbei handelt es sich um eine unspezifische, chronische Gelenkentzündung, die zur Entstehung eines geschwulstähnlichen Granulationsgewebes führt (JAFFÉ, LICHTENSTEIN u. SUTRO, 1941). Histologisch ist die pigmentierte villonoduläre Synovialitis folgendermaßen gekennzeichnet : villöse und noduläre Proliferation der Synovialis, diffuse Ablagerung

von Hämosiderin im Stratum synoviale und der Subsynovialis sowie Auftreten von lipidbeladenen Makrophagen und Hämosiderin speichernden mehrkernigen Riesenzellen.

Mit dem Ziel die Pathogenese der pigmentierten villonodulären Synovialitis zu klären, haben einige Autoren versucht, diese experimentell zu erzeugen.

BÖHME u. JACOBS (1969) und YOUNG u. HUDACEK (1954) sind davon ausgegangen, daß eine Gelenkverletzung in Verbindung mit einem Haemarthros auslösend und fördernd auf die Erkrankung wirkt. BÖHME u. JACOBS (1969) haben Hunden zunächst 1 Mal wöchentlich 5 ml Eigenblut in ein Kniegelenk injiziert. Nach einem halben Jahr haben sie 2 Mal wöchentlich 7 - 8 ml und nach 11 Monaten 3 Mal wöchentlich Blut injiziert. Es ist ihnen gelungen, eine der beim Menschen beobachteten pigmentierten villonodulären Synovialitis vergleichbare, chronische Entzündung hervorzurufen. Abweichend davon fehlt die progressive Sklerose, das Auftreten von Riesenzellen sowie die Ablagerung von Lipoiden in Form von Xanthomzellen.

YOUNG u. HUDACEK (1954) haben das Experiment über 1 Jahr folgendermaßen geführt : Während der ersten 6 Monate haben sie 2 Mal wöchentlich Eigenblut in das Kniegelenk von Hunden injiziert. Danach sind die Injektionen 3 Mal wöchentlich vorgenommen worden. Sie haben die Blutmenge von 4 ml auf schließlich 10 - 15 ml erhöht. Es ist ihnen gelungen, der pigmentierten villonodulären Synovialitis vergleichbare Veränderungen zu induzieren. Eine ähnlich proliferative Reaktion der Synovialis haben VOLZ u. PELTIER (1963) erzielt, indem sie 1 Jahr lang Kaninchen Eisendextran im Abstand von 1 - 3 Wochen ins Kniegelenk injiziert haben.

3. Verhalten des Gelenkknorpels bei Gelenkblutungen

Über klinisch apparente Veränderungen am Gelenkknorpel nach spontanem, traumatisch bedingtem Haemarthros wird in der Literatur nicht berichtet.

Dagegen sind die Veränderungen am Gelenkknorpel nach experimentell erzeugtem Haemarthros wiederholt untersucht worden. Trotz ausgeprägter Veränderungen der Synovialis, können WOLF u. MANKIN (1965) keine Alterationen an der Gelenkknorpeloberfläche von Kaninchen feststellen, HOAGLUND (1967), der bei jeder Injektion ins Kniegelenk von Kaninchen den Gelenkknorpel im Bereich der Trochlea patellaris mit der Kanüle angestochen hat, beobachtet an den gewichtstragenden Abschnitten durchschnittlich eine Verdopplung der Gelenkknorpeldicke. ROY u. SHEFFIELD (1968) finden nach wöchentlichen Blutinjektionen ins Kniegelenk von Kaninchen über einen Zeitraum von 6 Monaten häufig Siderosomen in Chondrozyten der oberflächlichen und mittleren Zonen. Weiterhin fallen ihnen Degenerationserscheinungen an Chondrozyten in Form von Zisternendilatation am endoplasmatischen Retikulum und Mitochondrienschwellung auf. Auch GUICCIARDI u. MANENTI (1968) stellen, nachdem sie 14 Tage lang täglich 2 ml Zitratblut ins Kniegelenk von Kaninchen injiziert haben, degenerative Veränderungen der oberflächlichen Knorpelzellen fest, obwohl die Gelenkknorpeloberfläche makroskopisch unauffällig erscheint. Nach Beendigung des Versuchs bemerken sie in den tieferen Schichten eine Demaskierung der kollagenen Fasern der Matrix. Sie ist besonders dort ausgeprägt, wo die Synovialis einen Pannus bildet und die Knorpeloberfläche überzieht. Mit Ablauf der 3. Woche nach Beendigung des Experiments setzen Reparationsvorgänge ein. Auch PUHL et al. (1971) stellt nach wöchentlichen Eigenblutinjektionen in das Kniegelenk von Kaninchen über einen Zeitraum von 4 Wochen schwerwiegende Veränderungen mit Zelldegeneration am Gelenkknorpel fest, die bei Ruhigstellung des Gelenkes besonders

in der Belastungszone noch stärker ausgeprägt sind (DUSTMANN et al. , 1971). Die Autoren führen die Stoffwechselstörung auf eine beim Haemarthros mögliche Enzymwirkung zurück.

GUICCIARDI u. MANENTI (1967) haben die Auswirkungen eines fibrinolytischen Enzyms untersucht und 5000 I.E. Streptokinase und 1000 I.E. Streptodornase in Verbindung mit autologem Zitratblut täglich über 14 Tage ins Kniegelenk von Kaninchen injiziert. Sie finden die gleichen Degenerationerscheinungen an den Knorpelzellen des Gelenkknorpels wie beim Haemarthros, jedoch sind sie hier wesentlich ausgeprägter und zeigen nur geringe Heilungstendenz bis zu 3 Wochen nach Beendigung der Injektionen. Sie führen die schädliche Wirkung des Enzyms auf eine Freisetzung von Chondroitinsulfat aus den Proteinkomplexen der Grundsubstanz zurück.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) MATERIAL

Für diese Untersuchungen wurden insgesamt 68 männliche und weibliche Russenkaninchen der institutseigenen Zucht im Alter von 6 - 12 Monaten mit einem Gewicht von 1500 bis 2300 g verwendet. Die Tiere wurden auf Drahtboden einzeln gehalten und mit einem pelletierten Alleinfutter (Altromin K^R) gefüttert; Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

B) METHODIK

Die operativen Eingriffe wurden in tiefer Narkose (Nembutal^R, i. v., 0,5 ml/kg KGW) am Femoropatellargelenk vorgenommen. Das Operationsfeld wurde mit einem Depilatorium (Pilca^R) enthaart und mit 70 %igem Äthanol desinfiziert. Nach der Operation wurden die Wunden mit Bepanthen^R-Salbe abgedeckt. Eine Immobilisation der Kniegelenke wurde nicht durchgeführt.

Nach der Tötung wurden die Kniegelenke eröffnet, die Gelenkkapsel des Femoropatellargelenkes ausgebreitet, aufgespannt und in Formolalkohol fixiert. Nach der Fixation entnommene Proben wurden in Paraplast eingebettet und die Schnitte mit Hämatoxylin/Eosin und der Azanfärbung gefärbt sowie der PAS- und Berliner Blau-Reaktion unterzogen.

Vor der Fixation entnommene Gelenkkapselteile wurden mit Glutaraldehyd fixiert und in Gießharz (Epon, mittelhart) eingebettet. Dies Material wurde an Semidünnschnitten (Toluidinblau und Azurmethylenblau) lichtmikroskopisch und an Ultradünnschnitten (Venable-Bleizitrat Schnittkontrastierung) elektronenmikroskopisch (Elmi - skop 101 bzw. 51) untersucht.

C) VERSUCHSANORDNUNG

1. Gruppe 1 : Resorption von injiziertem autologem Blut

Das durch Herzpunktion gewonnene Blut wurde sofort in das Femoropatellargelenk beider Seiten injiziert. Hierfür wurden sterile, mit Siliconemulsion beschichtete Kanülen und Spritzen verwendet, um eine Blutgerinnung während der Injektion zu verhindern. Die injizierte Blutmenge war unterschiedlich und betrug 1 - 3 ml, wobei das Blut nach Füllung der Gelenkkapsel in die Sehnenscheide des Musculus extensor digitorum longus ablief. Zu diesem Versuch wurden 21 Tiere verwendet. Sie wurden 1 Tag sowie 2, 3, 9, 10, 11 und 21 Tage nach der Blutinjektion getötet.

2. Gruppe 2 : Resorption von Blut bei operativ gesetzter Gelenkverletzung

Diese Operation erfolgte jeweils nur am linken Femoropatellargelenk; das rechte diente zur Kontrolle.

Bei 12 Kaninchen wurde durch einen medial und parallel zur Patella geführten Längsschnitt die Gelenkkapsel eröffnet und die Patella nach lateral verlagert. Bei gebeugtem Kniegelenk wurde am Übergang der Trochlea patellaris zur Fossa intercondylica mit einem vierkantigen Knochenbohrer der Markraum des Femurs bis zur Diaphysenmitte aufgebohrt. In den Bohrkanal wurde Heparin instilliert. Der Detritus verblieb, soweit er nicht am Bohrer haftete, im Bohrkanal bzw. in der Gelenkkapsel. Nach Reposition der Patella wurde die Gelenkkapselwunde einschichtig fortlaufend mit Catgut 00 verschlossen, wobei die Fascia lata in die Naht mit einbezogen wurde. Der Verschluss der Haut erfolgte durch eine rückläufige Naht nach Wolf mit Seide. Alle Tiere erhielten über 3 Tage 150 mg Chloramphenicol (Chloromycetin^R). Die Wunden heilten per primam intentionem.

Die Tötung erfolgte nach 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 und 22 Tagen.

3. Gruppe 3 : Resorption von autologem Blut im entzündeten Gelenk

a. Gruppe 3a: Granugenol-induzierte Arthritis

In das rechte Femoropatellargelenk wurde 1 ml und in das linke 0,5 ml Granugenol^R - einem Mineralölparaffinat, das aus 98 % Paraffinen und Isoparaffinen, 1,5 % Zyклоolefinen und 0,5 % Aromaten besteht - injiziert. Für diese Untersuchungen wurden 6 Tiere verwendet, die nach 3, 7, 14 und 18 Tagen getötet wurden.

b. Gruppe 3b: Blutresorption nach Granugenol-induzierter Arthritis

Hier erhielten 19 Kaninchen in das linke Femoropatellargelenk 0,5 ml und in das rechte 1,0 ml Granugenol^R. 14 Tage später wurde ihnen ca. 1 ml autologes, durch Herzpunktion gewonnenes Blut in das rechte und linke Femoropatellargelenk injiziert. Die Tiere wurden in täglichem Abstand bis zum 19. Tag getötet.

4. Gruppe 4 : Resorption von heterologem Fibrinschaum (Fibrospum^R)

Bei 10 Kaninchen wurde das rechte und linke Femoropatellargelenk wie bei der Gruppe 2 beschrieben eröffnet und ein ca. 20 x 5 x 2 mm großer Streifen sterilen Fibrinschaums (Fibrospum^R) implantiert. Dabei sog sich der Fibrinschaum mit Blut aus der Gelenkhöhle voll. Wundverschluß und -behandlung sowie die antibiotische Prophylaxe wurden wie bei der Gruppe 2 durchgeführt. Die Tötung der Tiere erfolgte nach 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 und 18 Tagen.

D) UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Struktur der Synovialis

Das untersuchte Femoropatellargelenk läßt drei verschiedene Typen der Innenauskleidung der Gelenkhöhle erkennen, die in Anlehnung an die üblichen Bezeichnungen als fibröser, areolärer und adipöser Typ zu bezeichnen sind. Der fibröse Typ tritt seitlich der Patella auf; im infrapatellaren Bereich bestimmt der adipöse Typ und im Recessus lateralis der areoläre Typ die Innenauskleidung der Gelenkhöhle. Diese Einteilung ist nur grobschematisch; zwischen diesen drei Typen bestehen fließende Übergänge.

Der fibröse Typ (Abb. 1A) ist durch einreihig gelagerte, relativ kleine, platte, längliche bis spindelförmige Deckzellen gekennzeichnet, die geradlinig, parallel zur Gelenkhöhle angeordnet sind. Je nach Funktionszustand weisen die Zellen entweder einen spindelförmigen Zellkern mit dichter Chromatinstruktur oder einen etwas größeren, ovalen Zellkern mit aufgelockerter Chromatinstruktur und einen zarten, lang ausgezogenen Zytoplasmaleib auf. Im Semidünnschnitt erkennt man, daß sich die Zellen, die zwar in größeren Abständen voneinander liegen, mit ihren Zytoplasmalausläufern zu berühren scheinen. Die Deckzellschicht geht ohne Basalmembran in die Subsynovialis über, die meist aus zellarmem und faserreichem, straffem kollagenem Bindegewebe besteht. Die Fasern verlaufen größtenteils parallel zur Gelenkhöhle, das Bindegewebe erscheint nur geringgradig vaskularisiert.

Im Bereich des areolären Typs (Abb. 1B) liegen die Deckzellen 1 - 2reihig auf der in kleine Falten gelegten Subsynovialis. Die vielgestaltigen Zellen sind länglich-oval über kubisch bis hochzylindrisch geformt. Die Zellkerne besitzen in den kleineren Zellen eine dichtere Chromatinstruktur. Dagegen liegen die Zellkerne in den hochzylindri-

schen Zellen basal und weisen eine lockere Chromatinstruktur auf. Das Zytoplasma färbt sich deutlich azidophil an und mit der PAS-Reaktion sind Glykoproteide nachweisbar. Die länglich-ovalen Deckzellen liegen locker aneinandergereiht einzeln in den Maschen eines feinen Netzes teils elastischer teils kollagener Fasern. Die hochzylindrischen liegen jedoch dichter und werden nur von wenigen Fasern umgeben. Die Deckzellen erscheinen untereinander nicht fest verbunden zu sein. Die Fasern der Deckzellschicht gehen, da keine Basalmembran vorhanden ist, direkt in die Subsynovialis über. Diese ist hier auffallend stark mit Nerven, Blut- und Lymphgefäßen versorgt und besteht aus sehr zellreichem und faserarmem, lockeren Bindegewebe. Vereinzelt kommen auch Fettzellen vor, die entweder einzeln oder in kleinen Gruppen zusammenliegen. Hauptsächlich um kleinkalibrige Arterien treten immer einige Mesenchymzellen, Fibroblasten und Mastzellen auf.

Beim adipösen Typ (Abb. 1C) liegen 3 bis 5 Deckzellreihen in einem lockeren Netz elastischer und kollagener Fasern; einige Zellen liegen auch dem Fasergerüst auf. Die großen, rundlichen bis hochzylindrischen Deckzellen ragen mit ihrem lang ausgezogenen Zytoplasmaleib, der fingerartige Fortsätze entsendet, in die Gelenkhöhle. Die Kern-Plasma-Relation beträgt etwa 1 : 3. Der ovale Kern liegt basal in der Zelle und besitzt eine fein granuläre Chromatinstruktur und einen deutlichen Nucleolus. Die Zellen liegen einzeln, gegeneinander versetzt in den Zellreihen. Sie können sich an der Oberfläche aus dieser lockeren Lagerung lösen und liegen dann als große runde Zellen mit einem runden zentral gelegenen Kern und intensiv azidophilem Zytoplasma dem Fasernetz auf oder werden in die Gelenkhöhle abgestoßen. Ihr Zytoplasma erscheint wabig-vakuolär und mit der PAS-Reaktion sind in großer Menge Glykoproteide nachweisbar. In den tieferen Lagen der Deckzellschicht werden die Zellen polymorpher mit hellen runden Kernen und deutlichem Nucleolus; ihre Kern-Plasma-Relation beträgt 1 : 1. Die Zellage am Übergang zur Subsynovialis besteht aus länglichen

Zellen mit einem platten chromatinreichen Kern.

Auf dem Scheitelpunkt von Zotten oder Falten, die im adipösen Bereich häufiger auftreten, ordnen sich die hochzylindrischen, schmalen Deckzellen dichtgelagert und mehrschichtig palisadenartig an. Ihr Zytoplasma ragt weit in die Gelenkhöhle. Diese Deckzellen sind nicht in ein Fasergerüst eingeschlossen.

Die Subsynovialis besteht beim adipösen Typ aus einem ausgedehnten Depot von Fettzellen. Diese Fettzellen liegen dicht nebeneinander und werden nur selten von einigen Faserzügen lockeren Bindegewebes durchzogen, in dem einige Gefäße verlaufen. Die Deckzellschicht liegt entweder direkt auf den Fettzellen oder sie geht erst in eine schmale Zone lockeren Bindegewebes über. Liegt die Synovialis direkt auf den Fettzellen, so wölben sie die Oberfläche in leichter Wellenlinie vor.

Elektronenmikroskopisch lassen sich zwei verschiedene Deckzelltypen unterscheiden, die in Übereinstimmung mit BARLAND et al. (1962) als A- und B-Zellen bezeichnet werden.

Die A-Zellen (Abb. 2) bilden eine lockere Zellage einzelner Zellen an der Gelenkhöhle. Die Zellen stehen untereinander nicht in Verbindung. In die weiten Interzellularspalten, die in den tieferen Schichten ein lockeres Kollagenfasergerüst enthalten, schieben sich zahlreiche, lange und verästelte pseudopodienartige Zytoplasmafortsätze vor. Kennzeichnend für die A-Zellen sind zahlreiche große Vesikel, die teils optisch leer erscheinen oder ein fein granuläres oder korpuskuläres elektronendichtes Material enthalten. Die Vesikel liegen nahe der Zelloberfläche. Gegenüber den deutlich hervortretenden Vesikeln wirken das rauhe endoplasmatische Retikulum sowie der Golgi-Apparat klein. In geringerer Zahl treten kleine Mitochondrien auf. Der unregelmäßig schwach gelappte Zellkern enthält unter der Kernmembran eine unterbrochene Chromatinkondensation, die fortsatzartig in das Karyoplasma hineinragt.

Gegenüber den A-Zellen sind die B-Zellen (Abb. 3) zahlreicher.

Die B-Zellen zeigen eine schwach wellige Zelloberfläche und liegen gleichfalls vereinzelt an breiten Interzellularspalten. Kennzeichen der B-Zellen ist das deutlich hervortretende endoplasmatische Retikulum, das zisternenartig erweitert ist und ein homogenes, granuläres elektronendichtes Material enthält. Sehr prominent ist gleichfalls der Golgi-Apparat entwickelt, der deutliche, vesikuläre Strukturen zeigt. Unter der Zellmembran tritt ein dichter Besatz mit kleinen Vesikeln auf, die aus Einstülpungen der Zellmembran (Pinozytose) hervorgehen. Ihr Inhalt ist schwächer elektronendicht und unterscheidet sich damit von den Vesikeln des Golgi-Apparates. Die Mitochondrien liegen perinukleär zwischen dem Zellkern und dem rauhen endoplasmatischen Retikulum. Der unregelmäßig gestaltete, große Zellkern zeigt eine marginale Chromatinkondensation.

2. Gruppe 1 : Resorption von injiziertem autologem Blut

1. Tag nach der Injektion

(n = 6)

Die Gelenkhöhle ist mit einer rot gefärbten Synovia angefüllt und von einer blutig imbibierte Synovialis ausgekleidet. Auf der Trochlea patellaris und im Recessus lateralis liegen kleine Blutgerinnsel lose in der Gelenkhöhle.

Innerhalb der intakten Synovialis liegen einzelne Erythrozyten zwischen den Deckzellen und zahlreiche in der Subsynovialis. Im adipösen Bereich drängen sie die Fettzellen auseinander.

Tief in der Subsynovialis setzt perivaskulär eine Proliferation von Histiozyten ein, von denen einzelne bereits in die Blutung einwandern. Die Mediazellen kleiner und mittlerer Arterien weisen ödematisierte Kerne auf und die Intimazellen ragen senkrecht ins Lumen.

2. Tag nach der Injektion

(n = 6)

Die Gelenkhöhle ist mit rotbrauner Synovia gefüllt, die Synovialis ist blutig imbibierte. Einzelne kleine Blutgerinnsel liegen lose auf der Trochlea patellaris bzw. im Recessus lateralis.

Innerhalb der Gelenkhöhle befinden sich verklebte Erythrozyten. Auf den Fältchen des Stratum synoviale liegen unregelmäßig breite Fibrinbeläge, in denen man einzelne Erythrozyten erkennen kann. In diesem Bereich ist die Deckzellschicht größtenteils geschwunden, die Deckzellen wandern in die Auflagerungen ein. Es sind basal nur noch einzelne platte Zellen, in ein zartes kollagenes Fasergerüst eingebettet, erhalten. Stellenweise haben sich die Deckzellen bereits am freien Rand der Fibrinauflagerungen in Form einer einreihigen Zellschicht angeordnet.

In anderen Bereichen liegen zahlreiche Erythrozyten innerhalb des hyperämischen Stratum synoviale zwischen den Deckzellen, von denen

einzelne bereits Erythrozyten phagozytiert haben. Erreichen die Erythrozyten die Subsynovialis, liegen dort Makrophagen, die z. T. mehrere Erythrozyten aufgenommen haben. Weiterhin wandern Histiozyten sowie Angio- und Fibroblasten in die Blutung ein. Sie entstehen perivaskulär um kleine Kapillaren tief in der Subsynovialis und im Stratum fibrosum und schieben sich zur Oberfläche der Gelenkkapsel vor.

Die Mediazellen kleiner und mittlerer Arterien sind ödematisiert, die Intimazellen senkrecht aufgerichtet.

3. Tag nach der Injektion

(n = 6)

Die Gelenkhöhle enthält gelblich-rötliche, fadenziehende Synovia und wird von einer herdförmig geröteten Synovialis ausgekleidet. Auf der Trochlea patellaris sowie der Synovialis im Recessus lateralis fest anhaftend, liegen kleine Blutgerinnsel.

Neben diesen Blutgerinnseln liegt dem Stratum synoviale Fibrin teils bandartig, teils pilzartig auf; stellenweise ist es bereits in die Deckzellschicht eingelagert, d. h. die Deckzellen haben es mit einer einreihigen Zellschicht abgedeckt. Deckzellen dringen in das Fibrin ein, lösen es auf oder phagozytieren es.

In der ödematös verquollenen, hyperämischen Subsynovialis besteht eine ausgedehnte Blutung, die vereinzelt bis an die Deckzellschicht reicht. In den Randbereichen ist sie von Fibrin umgeben. Siderozyten und Fibroblasten durchsetzen die Erythrozytenansammlung.

In anderen Bereichen liegt Fibrin in der Subsynovialis, in das Makrophagen, Histiozyten, Fibroblasten und Angioblasten, Plasmazellen sowie ruhende Mesenchymzellen eingewandert sind. Eine geringgradige perivaskuläre Zellproliferation besteht weiterhin. Kleinere und mittlere Arterien weisen hochgradig ödematisierte Mediazellkerne und senkrecht aufgerichtete Intimazellen auf.

9. Tag nach der Injektion

(n = 6)

Bernsteinfarbene fadenziehende Synovia füllt die von einer gelblichen Synovialis, der vereinzelt kleine Gerinnsel lose aufliegen, ausgekleidete Gelenkhöhle aus.

Ein der Synovialis anhaftendes Blutgerinnsel, z. T. nur noch aus Fibrin bestehend, wird ringsherum von eingewanderten langgestreckten Deckzellen abgedeckt und von Makrophagen durchsetzt.

Am gestielten Übergang zum Stratum synoviale besteht eine rege Proliferation von Makrophagen, Fibroblasten, Plasmazellen, Histiozyten und ruhenden Mesenchymzellen. In diesem Gewebe liegen zahlreiche hyperämische Kapillaren. In der ödematös verquollenen Subsynovialis liegen Erythrozyten extrazellulär zwischen dilatierten Venen und Lymphgefäßen.

In anderen Bereichen weist das Stratum synoviale eine mehr bandartige Fibrinauflagerung auf. Deckzellen haben sich abgelöst und sind in diese eingewandert, stellenweise sogar bis zur Oberfläche. Gelegentlich ist das aufgelagerte Fibrin gleichmäßig von einer Deckzellige überhäutet.

Dort wo keine Auflagerungen vorliegen besteht eine intakte Deckzellschicht.

Zwischen den Fettzellen der Subsynovialis kommen Bündel ödematös verquollener Bindegewebsfasern vor, die herdförmig von Histiozyten, Plasmazellen und Makrophagen infiltriert sind.

Kleine und mittlere Arterien weisen ödematisierte Mediazellkerne und senkrecht aufgerichtete Intimazellkerne auf.

10. u. 11. Tag nach der Injektion

(n = 12)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt klare, bernsteinfarbene Synovia.

Die hyperämische Synovialis weist eine intakte Deckzellschicht auf. In der Subsynovialis, die ödematös verquollen ist, besteht noch eine geringgradige perivaskuläre Proliferation von Histiozyten, Makrophagen und Fibroblasten, die mit einer Bildung kollagener Fasern einhergeht.

Die Mediazellen kleiner und mittlerer Arterien besitzen ödematisierte Zellkerne und die Intimazellen haben sich aufgerichtet.

21. Tag nach der Injektion

(n = 6)

Die Gelenkhöhle enthält klare, bernsteinfarbene Synovia.

Die Synovialis ist hyperämisch und wird von einer intakten Deckzellschicht überzogen.

Außer einer geringgradigen Faserzubildung fallen keinerlei Veränderungen auf.

Da die Gelenkkapsel im Zusammenhang mit der Patella in EDTA entkalkt wurde, konnte der Nachweis und die Beurteilung der Hämosiderinablagerung nicht mehr durchgeführt werden.

3. Gruppe 2 : Resorption von Blut bei operativ gesetzter Gelenk- verletzung

1. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 1)

Die Gelenkhöhle enthält eine schwarzrote Flüssigkeit mit Gerinnseln und wird von einer geschwollenen Synovialis ausgekleidet.

Histologisch besteht dieser Inhalt aus Blut, das mit eosinophilen Granulozyten sowie einem Detritus aus Knorpel- und Knochenfragmenten und nekrotischem Markgewebe durchsetzt ist. Der Detritus aus dem Bohrkanal liegt teils frei in der Gelenkhöhle, teils fest der Synovialis angelagert und wird von Fibrin überzogen. Auch die verklebten Erythrozyten haften der Synovialis an, von der sich in diesem Bereich Deckzellen ablösen und in die Erythrozytenaggregate eindringen. Die hypertrophierten Deckzellen bilden in den von Auflagerungen freien Abschnitten 1 - 3 Zellagen mit der für sie typischen vertikalen Ausrichtung und ragen mit Zytoplasmaausläufern in die Gelenkhöhle.

Die Subsynovialis ist stark ödematös aufgelockert und wird von dilatierten, hyperämischen Kapillaren durchzogen, aus denen Granulozyten auswandern und bis in die Gelenkhöhle vordringen.

2. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 1)

Die Gelenkhöhle wird auch am 2. Tag von einer Blutgerinnsel enthaltenden, schwarzroten Flüssigkeit ausgefüllt.

Der Synovialis liegen massive Auflagerungen aus verklumpten Erythrozyten, Knorpelstückchen und Detritus aus dem Bohrkanal auf. Die Auflagerungen werden von Fibrin umgeben und netzförmig durchzogen sowie von eosinophilen Granulozyten locker infiltriert. Zahlreiche Synovialisdeckzellen wandern, indem sie lang und spindelförmig werden, in die Auflagerungen ein. Sie speichern in ihrem Zyto-

plasma osmiophile Granula und kleine Vesikel. In Bereichen ohne Auflagerungen setzt sich die Deckzellschicht aus 2 - 6 Reihen abgeplatteter, länglicher Zellen mit chromatindichten Kernen zusammen, die parallel zur Oberfläche liegen. Daneben ordnen sich hypertrophierte, länglich-ovale Zellen, besonders an Zotten, palisadenartig an.

In der Subsynovialis ist das Bindegewebe durch ein hochgradiges Ödem stark aufgelockert und färbt sich basophil. Aus den hyperämischen Kapillaren treten Granulozyten aus. Im perivaskulären Gewebe setzt eine deutliche Zellproliferation ein. Die perivaskulären Zellmäntel bestehen gefäßnah aus ruhenden Mesenchymzellen (kleine Zellen mit chromatindichtem, exzentrisch gelegenen Kern und dichtem Zytoplasma), monozytoiden Histiozyten (großer, ovaler Zellkern mit schmalen Zytoplasmasaum), Makrophagen (Zellen mit großem, unregelmäßigem, Einschlüsse enthaltendem Zytoplasma und einem exzentrisch gelegenen Kern mit aufgelockerter Chromatinstruktur) und Fibroblasten (längliche Zellen mit zentral gelegenen Kern und Einschlüssen im Zytoplasma).

4. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 1)

Die Gelenkhöhle enthält keine schwarze Flüssigkeit mehr, lediglich die Synovialis ist geschwollen und blutig imbibiert.

Verklumpte Erythrozyten, Fibrin und Knorpelstückchen liegen der Synovialis fest an. Von der Deckzellschicht aus wandern neben Granulozyten große phagozytierende Deckzellen sowie aktivierte Histiozyten, ruhende Mesenchymzellen, Fibroblasten und monozytoide Histiozyten in die Auflagerungen ein. Die Bildung dieser Zellen findet perivaskulär in der Subsynovialis statt, von wo sie zur Oberfläche auswandern.

Bestehen auf der Synovialis keine Auflagerungen, bildet sie Falten

und hat eine 2 - 4reihige Deckzellschicht. Die oberflächlich liegenden, länglichen Zellen ordnen sich vertikal zur Gelenkhöhle, die darunter liegenden tangential an.

In der ödematös verquollenen Subsynovialis liegen außer den oben beschriebenen, proliferierten Mesenchymzellen zahlreiche Siderozyten. In diesem Bereich sind die Lymphgefäße stark dilatiert.

6. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 1)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt klare, bernsteinfarbene Synovia. Der geschwollenen, gelblich gefärbten Synovialis haften einzelne, kleinere Blutgerinnsel an.

Erythrozytenaggregate, Fibrinbeläge und einzelne Knorpelstückchen liegen der Innenauskleidung der Gelenkhöhle auf. Die Fibrinmassen werden durch eine 1 - 2reihige Zellschicht zur Gelenkhöhle hin abgedeckt. Die abdeckenden Zellen ähneln in ihrem Aussehen Fibroblasten, aktivierten Histiozyten oder Deckzellen. Der unter dem Fibrin gelegene Zellverband der Deckzellschicht ist aufgelöst; von hier wandern Deckzellen und Fibroblasten sowie Granulozyten in das aufgelagerte Fibrin ein.

Außerhalb der Auflagerungen ist die Deckzellschicht nicht einheitlich aufgebaut. Vereinzelt bildet sie eine einzige Lage großer, vertikal ausgerichteter Zellen. Stellenweise liegen hypertrophierte Deckzellen in einer 1 - 3reihigen Schicht palisadenartig, locker nebeneinander oder ineinander gefügt. Die in die Gelenkhöhle ragenden Zytoplasmafortsätze enthalten zahlreiche Vesikel. Durch eine massive Zellproliferation sowie durch seröse und fibrinöse Insudation ist das gesamte Stratum synoviale stark verbreitert. In erster Linie werden Angioblasten und Kapillaren gebildet, weiterhin Fibroblasten, monozytoide und aktivierte Histiozyten, kleine ruhende Mesenchym-

zellen und Makrophagen, die mit Hämosiderin beladen sind.

Die Kapillaren der Subsynovialis enthalten zahlreiche Granulozyten, die in das umliegende Gewebe auswandern. Die Lymphgefäße sind stark dilatiert. In kleineren und mittleren Arterien sind die Intimazellen aufgerichtet, die Zellkerne der Mediazellen sind ödematisiert.

8. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 1)

Die Gelenkhöhle enthält schwach rötliche, fadenziehende Synovia in vermehrter Menge, die gelblich gefärbte Synovialis ist geschwollen.

Zu diesem Zeitpunkt liegt der Synovialis noch Fibrin auf, das von eosinophilen Granulozyten infiltriert und von Synovialisdeckzellen durchsetzt und teilweise überhäutet wird. Unter dem Fibrin hat sich die Deckzellschicht aufgelöst, es besteht nur eine stark ödematös verquollene und sehr faserreiche Subsynovialis. Die in anderen Bereichen noch erhaltene Deckzellschicht setzt sich aus 4 - 5 Reihen sehr großer, rundlicher oder länglicher Zellen zusammen. Die hypertrophierten Zellen ragen mit ihrem Zytoplasmaleib in die Gelenkhöhle. Einige Zellen in der obersten Lage enthalten kleine Vesikel und osmiophile, azidophile Granula im Zytoplasma, andere haben ganze Erythrozyten phagozytiert. Darunter liegen vielgestaltige Zellen " puzzle-artig " ineinander gefügt.

Im Bereich der ehemaligen Deckzellschicht liegen in einer neugebildeten Synovialis Erythrozyten, Knorpelstückchen oder Detritus aus dem Bohrkanal eingeschlossen und werden von Fibroblasten umgeben und abgekapselt. Stellenweise hat sich darüber bereits ein neues Stratum synoviale gebildet. In der ursprünglichen Deckzellschicht erkennt man eine gleichmäßige Ablagerung von Eisen in Deckzellen.

In der stark ödematös verquollenen Subsynovialis, wo es herdförmig zu einer Fibrininsudation gekommen ist, liegen Erythrozyten, teils

frei, teils von Makrophagen oder Fibroblasten phagozytiert; Makrophagen enthalten auch Hämosiderin. Darüberhinaus ist es perivaskulär zur Proliferation von monozytoiden Histiozyten, Fibroblasten, ruhenden Mesenchymzellen sowie Angioblasten gekommen. Neugebildete Kapillaren verlaufen senkrecht zur Gelenkhöhle. Es besteht weiterhin eine mäßige Infiltration mit eosinophilen Granulozyten.

Dilatierte kleine Venen und Lymphgefäße durchziehen die Subsynovialis. Die Mediazellen kleiner und mittlerer Arterien weisen Ödematisierung des Zellkernes auf, die Intimazellen sind aufgerichtet.

10. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 1)

Die Gelenkhöhle ist mit einer rötlichen, fadenziehenden Synovia angefüllt und von einer geschwollenen Synovialis ausgekleidet.

Herdförmig bestehen noch Auflagerungen oder Einlagerungen von Fibrin in der Synovialis. Das Fibrin wird durch Deckzellen überhäutet oder durch Deckzellen und Granulozyten resorbiert, entsprechend den am 8. Tag beschriebenen Befunden. Die Synovialis bildet außerhalb der Auflagerungen Falten und ist durch Zellproliferation und ein ausgeprägtes Ödem stark verbreitert. Die Deckzellen im areolären Bereich sind hypertrophiert. Sie liegen in 3 - 5 Reihen locker ineinandergefügt. Die Zellen sind polymorph, rund oder länglich. Die länglichen weisen mit ihrem Zytoplasma zur Gelenkhöhle, ihr Kern liegt basal. Die rundlichen haben einen zentral liegenden Kern und je tiefer sie in der Deckzellschicht liegen, desto kleiner ist der sie umgebende Zytoplasmaleib. Sie ähneln dann monozytoiden Histiozyten. Einige der großen Deckzellen haben ein wabig-vakuoläres Zytoplasma, in dem sich zahlreiche kleine Einschlüsse befinden, die sich teilweise metachromatisch anfärben.

Im fibrösen Bereich der Gelenkkapsel liegen die abgerundeten Deck-

zellen einreihig oder 2 - 3reihig. Überall finden sich in den oberen Zonen der Synovialis monozytoide Histiozyten, die zur Oberfläche der Gelenkkapsel ziehen. Ist es zum Einschluß von Detritus in die Synovialis gekommen, hat dies zu einer herdförmigen Nekrose sowie zu einer Demarkierung durch einen Fibroblastensaum geführt.

In der Subsynovialis liegt eine mäßige Infiltration mit Granulozyten vor. Es ist zu einer perivaskulären Proliferation von ruhenden Mesenchymzellen, monozytoiden Histiozyten, Plasmazellen, Angioblasten, Fibroblasten und Makrophagen gekommen; letztere haben entweder ganze Erythrozyten phagozytiert, oder Hämosiderin gespeichert. Das Gewebe ist stark vaskularisiert und von zahlreichen weiten Lymphgefäßen durchzogen. Die Mediazellen kleiner und mittlerer Arterien weisen ödematisierte Kerne auf und die Intimazellen ragen senkrecht ins Lumen.

12. - 14. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 2)

Die Gelenkhöhle wird von einer gelblich gefärbten und geschwellenen Synovialis ausgekleidet. Die in geringer Menge vorhandene Synovia ist klar und enthält keine Beimengungen.

Das Stratum synoviale bildet Falten und Zotten, die faserarm, teilweise ödematisiert und stark vaskularisiert sind. Die Deckzellschicht besteht aus 1 - 2 Zellreihen. Die Deckzellen sind vielfach palisadenartig angeordnet. Es sind große, rundliche Zellen mit einem azidophilen, wabig-vakuolären Zytoplasma. In den Deckzellen liegen die Zellkerne basal und zeigen in dem von der Gelenkhöhle entfernt liegenden Kernpol eine stärkere Kondensation des Chromatins.

In der Subsynovialis liegen zahlreiche dilatierte Venen und Lymphgefäße, einige von ihnen sind thrombosiert. Die Arterien zeigen eine Aktivierung der Media- und Intimazellen; die Mediazellen kleiner

und mittlerer Arterien weisen ein Ödem der Zellkerne und die Bildung von Lochkernen auf. Mit Ausnahme des Zottenstromas liegt in der gesamten Subsynovialis und am Übergang zur Fibrosa eine lebhaft Fibroblastenproliferation mit intensiver Faserbildung vor, wobei in mäßigen Graden herdförmige Infiltrate aus ruhenden Mesenchymzellen, Plasmazellen, monozytoiden Histiozyten und Makrophagen auftreten. Eingeschlossen in der Subsynovialis liegen in großer Zahl Siderozyten, weiterhin Knochensplitter und Fett enthaltende Vakuolen. Die Knochensplitter werden von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen, die Fettvakuolen gleichfalls von Makrophagen umgeben. Die Makrophagen enthalten im Zytoplasma Vesikel und eosinophile Granula.

16. - 22. Tag nach der Gelenkverletzung

(n = 4)

Die Gelenkhöhle wird von einer gelblich-bräunlich gefärbten und geschwollenen Synovialis ausgekleidet. Die klare Synovia ist nicht vermehrt.

Das Stratum synoviale ist hochgradig ödematisiert und bildet zahlreiche Falten und Zotten, in denen neben der Infiltration mit Histiozyten und einzelnen Granulozyten und Plasmazellen eine Poliferation von Fibroblasten mit Faserbildung vorliegt. Die Deckzellschicht besteht aus 1 - 3 Zellagen länglich-ovaler Zellen, die vertikal zur Gelenkhöhle ausgerichtet sind. Im gelenkhöhlennahen Pol enthalten Die Deckzellen kleinere Vesikel und osmiophile Granula. Im fibrösen Bereich bilden die Deckzellen eine einreihige Zellage aus abgeplatteten Zellen. Stellenweise liegt der Synovialis noch Fibrin oder Detritus aus Knochensplittern und nekrotischem Markgewebe auf. In diese Auflagerungen sind große, phagozytierende Zellen, Angio- und Fibroblasten sowie Granulozyten eingewandert. Teilweise werden die Auflagerungen von einer neugebildeten Deckzellage überhäutet. Oft

findet man Knochensplitter, Detritus aus dem Bohrkanal, Fetttropfen und Fibrinnetze in die Subsynovialis eingelagert. Diese Einschlüsse werden von Zellmänteln aus Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen, Plasmazellen und wenigen eosinophilen Granulozyten umgeben.

In der gesamten Subsynovialis fällt eine lebhaft Zellproliferation auf, die in den oberflächlichen Lagen aus perivaskulären Proliferaten von ruhenden Mesenchymzellen, Plasmazellen und monozytoiden Histiozyten besteht, die in das umliegende Gewebe einwandern. Darüberhinaus ist die Subsynovialis durch die Fibroblastenproliferation auch innerhalb des Fettgewebes und der Zotten kontinuierlich fortschreitend fibrosiert, wobei stellenweise eine senkrechte Stellung der Fasern zur Gelenkhöhle hervortritt.

In den tiefen Schichten der Subsynovialis fallen zahlreiche thromboisierte Lymphgefäße auf, deren Endothelzellen bereits in den Thrombus eingewandert sind. Daneben liegen andere, stark dilatierte Lymphgefäße. In diesem Bereich bestehen Ansammlungen von Siderozyten. Hämosiderin kommt auch extrazellulär in der Subsynovialis vor. Die venösen Gefäße sind stark hyperämisch und abschnittsweise erweitert. In kleineren Arterien sind die Endothelzellen senkrecht gestellt, die Mediazellen weisen vielfach ödematisierte Zellkerne auf.

4. Gruppe 3 : Resorption von autologem Blut im entzündeten Gelenk

a. Gruppe 3a: Granugenol-induzierte Arthritis

3. Tag nach der Injektion

(n = 2)

Die Gelenkkapsel ist geschwollen, hyperämisch und weist beiderseits der Patella Fibrinauflagerungen auf.

Abschnittsweise sind die oberflächlichen Schichten der Innenauskleidung nekrotisch. Die nekrotischen Massen werden von Kerntrümmern und Granulozyten durchsetzt und sind von Fibrin bedeckt oder netzartig durchzogen. In diesen nekrotischen Massen liegen unterschiedlich große Paraffinöltropfen. Die Subsynovialis ist insgesamt sehr zellreich. Perivaskulär proliferieren monozytoide Histiozyten, große ruhende Mesenchymzellen, kleine ruhende Mesenchymzellen, aus denen sich aktivierte Histiozyten und Makrophagen differenzieren, und Fibroblasten. Zu dieser Zellproliferation tritt eine Infiltration mit Granulozyten. Diese Zellen schieben sich in Richtung Gelenkhöhle vor und durchsetzen die nekrotischen Massen in Form einer lockeren Infiltration vor allem mit Makrophagen, deren Zytoplasma mit kleinen Paraffinöltropfen angefüllt ist. Andererseits sammeln sich die Makrophagen am Rand großer Paraffinöltropfen, umschließen diese und ragen mit Zytoplasmafortsätzen in diese hinein. Stellenweise treten in der Subsynovialis herdförmige Blutungen auf; extravasale Erythrozyten werden von Makrophagen phagozytiert. Die Lymphgefäße der Subsynovialis sind erweitert.

Außerhalb der nekrotischen Bereiche bilden die Deckzellen ein 3 - 4 reihiges Stratum synoviale, dessen Zellen zahlreiche zytoplasmatische Ausläufer in die Gelenkhöhle entsenden. Sowohl die Deckzellschicht, als auch die Subsynovialis sind locker mit neutrophilen Granulozyten infiltriert. Dilatierte Kapillaren sind mit Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten angefüllt.

7. Tag nach der Injektion

(n = 2)

Die Gelenkhöhle ist mit einer trüben, gelblichen Flüssigkeit angefüllt.

Im wesentlichen entsprechen die qualitativen Veränderungen denen am 3. Tag, nur hat die Proliferation von Makrophagen zugenommen, und es ist eine fibro-angioblastische Komponente hinzugekommen. Abschnittsweise bestehen bis tief in die Subsynovialis reichende Massennekrosen. In Bereichen mit erhaltenen Deckzellen fällt auf, daß die großen, in einer Reihe liegenden Deckzellen in ihrem Zytoplasma zahlreiche Paraffinöltropfen speichern; daneben kommen auch azidophile Einschlüsse vor. Einzelne Deckzellen werden unter Abrundung in die Gelenkhöhle desquamiert.

14. Tag nach der Injektion

(n = 4)

Die von einer geschwollenen Synovialis ausgekleidete Gelenkhöhle enthält weißlichen, feinflockigen, fadenziehenden Inhalt.

Die verbreiterte Synovialis bildet zahlreiche Falten und Zotten. Abschnittsweise ist sie mit Auflagerungen aus nekrotischem Material, Fibrin, Kerntrümmern und Granulozyten bedeckt. Eine Deckzellschicht besteht hier nicht mehr.

In anderen Bereichen setzt sich die Deckzellschicht aus 4 - 6 Reihen großer Zellen mit azidophilem, PAS-positivem Zytoplasma und mehr oder weniger chromatindichten Kernen zusammen. Die vergrößerten und vielgestaltigen Deckzellen liegen " puzzle-artig " ineinander gefügt.

Die aus der Subsynovialis emporwandernden Deckzellen entsprechen denen des Typs B. Die Zellkerne mit aufgelockerten Chromatinstrukturen sind groß und liegen in dem der Gelenkhöhle abgewandten

Zellpol. Das Zytoplasma der polygonalen Deckzellen mit überwiegend glatter Zelloberfläche enthält ein dichtes, aber noch kleinkalibriges rauhes endoplasmatisches Retikulum. Nur einzelne Vesikel sind im Zytoplasma enthalten und in Nähe der Kernmembran kommen Pinozytosevesikel nur in geringer Anzahl vor. Dagegen sind die oberflächlichen Deckzellen überwiegend Zellen des Typs A mit sehr ausgeprägten und zahlreichen pseudopodienartigen Zellfortsätzen, die dicht mit Vesikeln durchsetzt sind. Die Vesikel erscheinen z. T. optisch leer, z. T. enthalten sie feingranuläres, elektronendichtes Material. In ihrer sonstigen Ausstattung entsprechen sie typischen A-Zellen, nur die Zahl kleiner Mitochondrien scheint vermehrt.

Direkt unter der Deckzellschicht liegen zahlreiche Kapillaren, die von lockeren Mänteln großer, proliferierender Mesenchymzellen umgeben sind; diese Zellen wandern von dort zur Oberfläche der Gelenkkapsel. Daneben emigrieren auch Granulozyten aus diesen Gefäßen. Insgesamt fällt in der verbreiterten Subsynovialis eine lockere Gefäßsprossung in Richtung Gelenkhöhle auf, wobei zwischen den Gefäßsprossen hauptsächlich Makrophagen mit Vakuolen unterschiedlicher Anzahl auftreten. Die Makrophagen haben sich bis zur Oberfläche vorgeschoben und wandeln sich zu phagozytierenden Deckzellen um, oder infiltrieren die Auflagerungen aus nekrotischem Material. Dabei treten Granulozyten nur in geringer Anzahl auf.

Die Lymphgefäße der Subsynovialis sind erweitert, einige davon thrombosiert und zeigen eine reaktive Endothelzellproliferation. In der Subsynovialis liegen große Paraffinöltropfen. Sie werden von einem Kranz epitheloider Makrophagen mit Fremdkörperriesenzellen umschlossen, die sich mit feinen Zytoplasmafortsätzen in die Paraffinöltropfen vorschieben.

18. Tag nach der Injektion

(n = 4)

Die Gelenkhöhle enthält eine gelbliche, getrübbte, feinflockige Flüssigkeit und wird von einer hyperämischen Synovialis ausgekleidet.

Im wesentlichen entspricht das Bild der Gelenkveränderungen dem am 14. Tag. Der auffallendste Unterschied besteht darin, daß die Paraffinöltropfen tiefer in der Subsynovialis liegen bzw. die über den Paraffinöltropfen liegenden Schichten der Subsynovialis sind stärker verbreitert. Diese Schichten sind reich an Makrophagen, die sich bis zur Deckzellschicht emporschieben. Das Zytoplasma der Makrophagen ist mit zahlreichen kleinen Vakuolen prall angefüllt. An extrazellulären Paraffinöltropfen kommen gelegentlich mehrkernige Riesenzellen vor.

b. Gruppe 3b : Blutresorption nach Granugenol-induzierter Arthritis

Nach der Granugenol-Injektion in die Gelenkhöhle wurde 13 Tage abgewartet und am 14. Tag Eigenblut injiziert. Die Altersangaben in dieser Gruppe beziehen sich auf die Tage nach der Blutinjektion.

1. - 2. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 4)

Die von einer hyperämischen Synovialis ausgekleidete Gelenkhöhle enthält vermehrt eingetrübte, bräunlich-rote Flüssigkeit mit feineren Fibrinflocken und größeren Blutgerinnseln. Die Blutgerinnsel haften der Synovialis an.

Aus der durch die vorausgegangene Granugenol-Injektion zellig infiltrierten Subsynovialis wandern einzelne Deckzellen und Granulozyten in die anhaftenden Gerinnsel ein. Zahlreiche der oberflächlichen Deckzellen bzw. Makrophagen enthalten phagozytierte Erythrozyten.

Die Synovialis ist durch ein ausgeprägtes Ödem, starke Zellproliferation und Ablagerung von Öltropfen stark verbreitert. Die Subsynovialis besteht aus dicht gelagerten Makrophagen, die zahlreiche, unterschiedlich große Paraffinöltropfen phagozytiert haben. Große, extrazellulär gelegene Öltropfen werden von Makrophagen und einzelnen mehrkernigen Riesenzellen umlagert. Perivaskulär proliferieren Mesenchymzellen. Dilatierte Lymphgefäße durchziehen das Gewebe.

3. - 4. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 4)

Die Gelenkhöhle ist mit einer rötlichen, fadenziehenden Synovia angefüllt und ihrer Innenauskleidung haften einzelne, etwa linsengroße Blutgerinnsel mehr oder weniger fest an. Die geschwollene Synovialis ist hyperämisch.

Unter den Auflagerungen ist die Deckzellschicht größtenteils geschwun-

den. Abgelöste Deckzellen und Fibroblasten wandern in die durch einen Fibrinsaum fest aufgelagerten Blutgerinnsel ein. Einzelne Zellen haben schon den äußeren Rand erreicht, wo sie eine neue Deckzellschicht zu bilden scheinen. Häufig lagern sich kleine Blutgerinnsel in den Falten des Stratum synoviale ab. Die ortsständigen Deckzellen wandern in die Ablagerungen ein. Unter solchen Blutgerinnseln beobachtet man bereits größere Ansammlungen von Siderozyten. Große Deckzellen bzw. Makrophagen haben z. T. sogar mehrere Erythrozyten phagozytiert. Zwischen diesen Makrophagen ist die Interzellulärsubstanz stark aufgelockert, sie besitzt eine fädige oder feingranuläre Struktur und es gelangen hier zahlreiche Erythrozyten zwischen den Zellen hindurch in die Subsynovialis.

Von der Subsynovialis wandern in geringer Anzahl Granulozyten und Lymphozyten zur Oberfläche der Gelenkkapsel. Daneben kann man eine Proliferation von Fibro- und Angioblasten beobachten.

Das Bild der Deckzellen wird von einer ausgeprägten resorptiven Leistung der Deckzellen des Typs A beherrscht. Die mit zahlreichen verästelten pseudopodienartigen Zellausläufern ausgestatteten Deckzellen des Typs A besitzen auch hier nur ein gering entwickeltes endoplasmatisches Retikulum und kleine Mitochondrien. Die Zellkerne zeigen feinverteilter Chromatin und deutliche Nucleoli. Das Zytoplasma ist von zahlreichen kleineren und größeren Vesikeln durchsetzt, von denen die kleineren dem vesikulären Golgi-Apparat zuzuordnen sind, die größeren als Lysosomen phagozytiertes Paraffinöl, Erythrozyten und Erythrozytenfragmente sowie Fibrin, Kerntrümmer, Myelinfiguren oder homogenes, granuläres osmiophiles Material enthalten. An der Kernmembran sind Erscheinungen der Phagozytose, insbesondere von Fibrin und Erythrozyten, sichtbar. Einzelne Deckzellen enthalten große Vesikel, die beinahe Kerngröße erreichen. Das membranbegrenzte Lumen dieser Vesikel speichert neben feingranu-

lärem, osmiophilem Material Reste von Erythrozyten, Myelinfiguren sowie membranumschlossene kleinere Vesikel.

Die ödematös verquollene Subsynovialis weist massive Ansammlungen von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen auf, die mit Öltropfen prall angefüllt sind. Dazwischen kommen auch extrazellulär gelegene Öltropfen vor. In vielen Bereichen der Subsynovialis fällt eine vermehrte Faserbildung auf. Dilatierte Lymphgefäße, von denen ein Teil thrombosiert ist, durchsetzen die hyperämische Subsynovialis.

5. - 6. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 4)

Die Gelenkhöhle ist in stärkerem Maße mit einer rötlichen, fadenziehenden Synovia angefüllt. Einzelne stecknadelkopfgroße Blutgerinnsel haften der geschwellenen, gelblich gefärbten Synovialis an.

Bandartige Fibrinauflagerungen auf dem Stratum synoviale oder gestielt anhaftende Blutgerinnsel werden von eingewanderten Deckzellen durchsetzt. In der hyperämischen Subsynovialis fällt eine intensive, zur Oberfläche der Gelenkkapsel hin ausgerichtete Gefäßsprossung auf.

Die ödematös aufgelockerte Subsynovialis besteht aus Ansammlungen großer, ölbeladener Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und extrazellulär gelegener Öltropfen. Die Makrophagen können auch Hämosiderin speichern. Einige der dilatierten Lymphgefäße sind thrombosiert. Zu diesem Zeitpunkt fällt eine ausgeprägte Fibroblastenproliferation mit Zubildung teils elastischer, teils kollagener Fasern auf.

7. - 8. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 4)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt klare Synovia und wird von einer

geschwollenen, gelb gefärbten Synovialis ausgekleidet, der einzelne Blutgerinnsel anhaften.

Große, der Synovialis anhaftende Blutgerinnsel sind von eingewanderten Fibroblasten und Synovialisdeckzellen umschlossen und von der Gelenkhöhle abgetrennt. Im Inneren der Blutgerinnsel liegen Deckzellen, Makrophagen, Histiozyten sowie Angio- und Fibroblasten. Die sehr hyperämische Subsynovialis weist perivaskuläre Zellherde proliferierter Mesenchymzellen auf. Es besteht außerdem eine geringgradige Infiltration mit Granulozyten und Lymphozyten.

Noch immer liegen massenhaft Makrophagen in der Subsynovialis, die zusätzlich zu dem Paraffinöl Hämosiderin speichern. Große, extrazellulär gelegene Fettvakuolen treten nur noch vereinzelt auf. Von den dilatierten Lymphgefäßen sind einzelne thrombosiert. Darüber hinaus besteht eine kontinuierlich fortschreitende Fibrosierung.

9. - 10. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 4)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt klare, fadenziehende Synovia sowie eine gelb gefärbte, geschwollene Synovialis.

Zwischen den Deckzellen finden sich in geringerem Umfang noch Fibrinnetze. In der gesamten, hyperämischen und ödematös verquollenen Subsynovialis kommen noch Ansammlungen von mit Öltropfen beladenen Makrophagen vor, die zusätzlich Hämosiderin phagozytiert haben. Daneben treten Fremdkörperriesenzellen auf. Die Lymphgefäße sind dilatiert und z. T. thrombosiert. Die Zubildung von elastischen und kollagenen Fasern hat weiter zugenommen.

11. - 13. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 6)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt klare, bernsteinfarbene Synovia

und wird von einer verbreiterten, gelblich gefärbten Synovialis ausgekleidet.

Nur noch vereinzelt kommen größere Fibrinauflagerungen, von Fibroblasten und Deckzellen durchsetzt, vor.

In der Subsynovialis fällt eine allmähliche Verminderung der massiven Makrophagenansammlung auf. Makrophagen kommen nur noch herdförmig vor und enthalten neben Öltröpfen auch Hämosiderin. In diesen Bereichen durchziehen dilatierte Lymphgefäße die Subsynovialis; einzelne sind thrombosiert. Gelegentlich kommen mehrkernige Riesenzellen vor. Eine ausgeprägte Fibroblastenproliferation mit Faserbildung hat zu einer beträchtlichen Verbreiterung der Synovialis geführt.

14. - 19. Tag nach der Injektion von Blut

(n = 12)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt klare, bernsteinfarbene Synovia und wird von einer verbreiterten, gelblichen Synovialis umgeben.

Das Stratum synoviale bildet einige Falten; es weist keinerlei Auflagerungen mehr auf und besteht überall aus einer intakten Deckzellschicht.

In der stark vaskularisierten Subsynovialis hat eine ausgeprägte Fibroblastenproliferation zu einer massiven Zubildung kollagener und elastischer Fasern geführt. Herdförmig bestehen Ablagerungen von Makrophagen, die mit Öltröpfchen und Hämosiderin beladen sind. Im Bereich dieser Zellansammlungen fallen stark dilatierte Lymphgefäße auf. In thrombosierten Lymphgefäßen werden die Thromben von proliferierenden Endothelzellen infiltriert. Perivaskulär besteht weiterhin eine geringgradige Zellproliferation.

5. Gruppe 4 : Resorption von heterologem Fibrinschaum (Fibrospum^R)

1. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die Gelenkhöhle enthält eine blutige Flüssigkeit, die von Blutgerinnseln und Fibrospumpartikeln durchsetzt ist.

Die aus einem Fibrinnetz mit eingeschlossenen Erythrozyten bestehenden Blutgerinnsel sind von eosinophilen Granulozyten infiltriert.

Das implantierte Fibrospum^R hat einen girlandenartigen Aufbau. In den Maschenräumen enthält es Erythrozyten, eosinophile Granulozyten und verdichtete Synovia.

Die Oberfläche der Synovialis ist stellenweise nekrotisch; statt der Deckzellschicht mit angrenzender Subsynovialis besteht eine von Granulozyten durchsetzte Kerntrümmerzone.

2. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die Gelenkhöhle enthält vermehrt braunrote, fadenziehende Synovia, die geschwollene Synovialis zeigt herdförmig Hyperämie und Blutungen. Fibrospumpartikel haften z. T. der Synovialis z. T. dem Gelenkknorpel an.

Neben der herdförmigen, oberflächlichen Koagulationsnekrose mit Ödem der Subsynovialis bedecken von Granulozyten durchsetzte Fibrinauflagerungen das Stratum synoviale. An anderen Stellen mit erhaltenem Stratum synoviale stellen sich die Deckzellen als große, polymorphe Zellen mit azidophilem, PAS-positivem Zytoplasma, einem schwach basophilen Kern mit lockerer Chromatinstruktur dar. Der Kern liegt basal in der senkrecht zur Gelenkhöhle ausgerichteten Zelle und wird von einem verdichteten Zytoplasmasaum umgeben. Am Rande der Fibrinauflagerungen beginnen die Deckzellen in diese einzuwandern.

Das Fibrospum^R erscheint wie am 1. Tag nach der Implantation. In der Subsynovialis besteht ein hochgradiges Ödem. Die Interzellularsubstanz färbt sich basophil an. Um die erweiterten Gefäße der Subsynovialis beginnt die Ausbildung ruhender Mesenchymzellen sowie monozytoider Histiozyten. Die Subsynovialis ist von zahlreichen Granulozyten durchsetzt.

4. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Eine mäßige Menge trüber Synovia befindet sich in der von einer geschwellenen und diffus geröteten Synovialis ausgekleideten Gelenkhöhle. Fibrospumpartikel liegen auf der Trochlea patellaris oder haften der Synovialis an.

Unter dem aufgelagerten Fibrospum^R sind das Stratum synoviale sowie die angrenzende Subsynovialis nekrotisch, wobei überwiegend eosinophile Granulozyten aus der leukozytär infiltrierten Subsynovialis in die Nekrose einwandern. Dort wo die Deckzellschicht erhalten ist, ragen die riesigen, schaumig erscheinenden Deckzellen mit dem Zytoplasma weit in die Gelenkhöhle, während der Kern basal liegt. Am Übergang vom Stratum synoviale zur Subsynovialis kommen viele Einzelzellnekrosen vor. Monozytoide Histiozyten wandern zur Oberfläche der Gelenkkapsel. Perivaskulär besteht eine geringgradige Proliferation von Angioblasten und ruhenden Mesenchymzellen. Das Bindegewebe der Subsynovialis ist hochgradig ödematisiert. Zahlreiche dilatierte Blut- und Lymphgefäße fallen auf.

6. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die Gelenkhöhle enthält eingetrübte Synovia und wird von einer hyperämischen Synovialis ausgekleidet. Fibrospumpartikel treten teils der Gelenkkapsel anhaftend, teils frei in der Gelenkhöhle auf.

Im areolären und im fibrösen Bereich wird fest aufgelagertes Fibrospum^R von zahlreichen sich ablösenden und einwandernden hypertrophierten Synovialisdeckzellen sowie überwiegend eosinophilen Granulozyten, Histiozyten, Makrophagen, Angio- und Fibroblasten durchsetzt. Der Fibrinschaum hat teilweise seinen girlandenartigen Aufbau verloren und nimmt am Übergang zur Anheftungsstelle eine netzartige, fädige Struktur an.

In der ödematös aufgelockerten Subsynovialis ist es unter der Fibrospumauflagerung zu einer starken Granulationsgewebsbildung mit Gefäßsprossung und heftiger Proliferation des Gefäßbindegewebes mit Ausbildung von Histiozyten, Lymphoidzellen, ruhenden Mesenchymzellen, Angio- und Fibroblasten gekommen. Ein großer Teil der zahlreichen, erweiterten Gefäße ist thrombosiert. In der Umgebung der Gefäße liegen viele hämosiderinbeladene Makrophagen.

Noch erhaltene Deckzellen ragen in der Umgebung der Fibrinablagerung palisadenartig in die Gelenkhöhle. Eine Blutung in der Subsynovialis wird durch einwandernde Makrophagen sowie Angio- und Fibroblasten organisiert. In anderen adipösen Abschnitten wird die nekrotische Deckzellschicht lediglich durch einen gleichmäßig breiten Fibrinschleier abgedeckt, in den Granulozyten einwandern. Im Fettgewebe der Subsynovialis sind die gitterartigen Fasergewebszüge ödematisiert und dilatierte Blut- und Lymphgefäße zeigen perivaskuläre Zellproliferate. Auch im sonst zellarmen Bindegewebe des fibrösen Abschnitts der Synovialis treten die Gefäße stark hervor. Perivaskulär sowie zwischen den einzelnen Faserbündeln proliferieren in massiver Form mesenchymale Zellen.

8. Tag nach der Implantation

(n = 2)

In geringer Menge ist eingetrübte Synovia vorhanden; die verdickte,

gelbbraune Synovialis ist herdförmig hyperämisch. Fibrospum^R findet sich frei in der Gelenkhöhle.

Die Synovialis wird im areolären und fibrösen Bereich herdförmig durch eine Fibrinplatte abgedeckt. Die Fibrinplatte wird parallel zur Oberfläche basal von Angio- und Fibroblasten durchzogen sowie von Makrophagen, abgelösten Deckzellen und Granulozyten infiltriert. An der Oberfläche wird das Fibrin durch einen Besatz mit Deckzellen abgekapselt. Bei locker-wolkiger Abdeckung durch Fibrin sind die großen Deckzellen palisadenartig einschichtig angeordnet, auf den Faltenkämmen bis zu 3 und 4 Zellreihen zunehmend.

Das lockere Bindegewebe der Subsynovialis ist ödematös verquollen und die stark dissoziierten Fasern färben sich basophil an. Generell ist es in der Umgebung von Gefäßen im areolären Bereich zu einer massiven Zellproliferation gekommen, die stärker ausgeprägt ist, als im adipösen und fibrösen Bereich. Die Zellinfiltration der Subsynovialis besteht aus eosinophilen Granulozyten, Lymphoidzellen, monozytoiden und aktivierten Histiozyten, Makrophagen, insbesondere Siderozyten, Angio- und Fibroblasten sowie am 8. Tag erstmalig Plasmazellen. Weiterhin fällt in der Subsynovialis eine starke, senkrecht zur Gelenkhöhle ausgerichtete Gefäßsprossung und eine beginnende Bildung kollagener Fasern auf. Im Fettgewebe der Subsynovialis werden die Fettzellen durch die Entzündungszellen auseinanderge-drängt.

10. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die Gelenkhöhle enthält in geringer Menge eingetrübte Synovia und wird von der Synovialis, die verdickt, gelblich mit punktförmigen Rötungen erscheint, ausgekleidet. Fibrospumpartikel liegen der Synovialis mehr oder weniger fest an.

Der Fibrinschaum tritt in feiner netzartiger oder girlandenartiger Struktur auf und enthält in seinen Maschenräumen in großer Zahl Granulozyten, große Makrophagen und verdichtete Synovia. Daneben kommen Histiozyten, Fibroblasten und Plasmazellen vor. Von der Subsynovialis her sprossen Kapillaren ein.

Außerhalb der Fibrospumaauflagerung ist im adipösen Teil das Stratum synoviale als nekrotische Zone mit eingewanderten Fibroblasten, Histiozyten und weniger Granulozyten erkennbar. Im areolären Bereich besteht das Stratum synoviale aus einer Reihe Synovialisdeckzellen; sie liegen palisadenartig zur Gelenkhöhle hin ausgerichtet. In anderen Abschnitten wird die Deckzellschicht von großen Zellen mit einem blassen, rundlichen Kern und einem schwach azidophilen Zytoplasma gebildet. Dabei fällt auf, daß die Deckzellen überwiegend dem Typ B entsprechen und durch ein besonders stark zisternal erweitertes und mit feingranulär osmiophilem Material angefülltes rauhes endoplasmatisches Retikulum ausgezeichnet sind. Entsprechend der hohen Syntheseleistung enthalten die Zellkerne ein feinverteiltes Chromatingerüst und große Nucleoli. Daneben kommen in diesen Zellen kleinere Vesikel vor, die z. T. Myelinfiguren enthalten. Im fibrösen Bereich besteht das Stratum synoviale aus 4 bis 5 Reihen länglicher, platter Zellen.

Die Subsynovialis ist überall ödematös verquollen. Die vom perivaskulären Bindegewebe ausgehende Zellproliferation läßt im fibrösen Bereich nur herdförmige, im areolären Abschnitt dagegen gleichmäßig diffuse Zellansammlungen erkennen. Unmittelbar um die Gefäße liegen in großer Anzahl ruhende Mesenchymzellen, weiter peripher überwiegen Plasmazellen. Neben Histiozyten, PAS-positives Material speichernden Makrophagen treten Fibroblasten mit Faserbildung auf. Die Subsynovialis wird von zahlreichen, erweiterten Gefäßen durchzogen, von denen einige thrombosiert sind.

12. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die verdickte Synovialis ist herdförmig hyperämisch. Einzelne Fibrospumpartikel liegen ihr mehr oder weniger fest auf.

An einigen Stellen sind kleinere Fibrospumteile der Synovialis fest aufgelagert. Sie werden von Granulozyten, Makrophagen und Histiozyten infiltriert und am äußeren Rand von einer Zellschicht Fibroblasten abgeschlossen. Die lang ausgezogenen Fibroblasten mit deutlichem, abschnittsweise zisternal erweitertem endoplasmatischem Retikulum bilden ein zartes Netz kollagener Fasern. Ist ein Fibrospumstück nur an einer Stelle mit der Synovialis fest verbunden, so erfolgt von hier aus die Organisation durch Angio- und Fibroblasten.

Außerhalb der Auflagerungen bildet die Synovialis Falten und Zotten und besitzt ein Stratum synoviale aus 2 Reihen großer Zellen, die senkrecht zur Gelenkhöhle liegen. In anderen Abschnitten liegen die Deckzellen parallel zur Gelenkhöhle. Im adipösen Teil treten Oberflächennekrosen auf, die von einer bandartigen Fibrinlage abgedeckt sind.

Auffällig ist zu diesem Zeitpunkt die deutliche Gefäßsprossung senkrecht zur Gelenkhöhle in der Subsynovialis des areolären Bereiches. Die Subsynovialis ist stark verbreitert und weist einen gleichmäßig dichten Zellgehalt auf: zahlreiche Granulozyten, ruhende Mesenchymzellen, Plasmazellen, Angioblasten und dazwischen Fibroblasten mit ausgeprägter Faserbildung. Bemerkenswert ist die große Zahl erweiterter Gefäße, von denen einige thrombosiert sind.

14. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die Gelenkhöhle enthält blutige Flüssigkeit. Die verdickte Synovialis ist gelblich gefärbt und herdförmig hyperämisch.

Zwischen zottenartigen Fortsätzen der Synovialis liegen massenhaft Erythrozyten und Fibrinpartikel. In das Fibrin sind zahlreiche Granulozyten, Histiozyten, Lymphoidzellen und Makrophagen eingedrungen. Feste Fibrinauflagerungen werden durch große Fibroblasten zur Gelenkhöhle hin abgegrenzt.

In den Maschenräumen des aufliegenden Fibrospums^R liegen viele histiozytäre Zellen, darunter auch zahlreiche polynukleäre Makrophagen, dicht nebeneinandergelagert und bauen das Fibrospum^R ab, das noch nicht durch eine abdeckende Zellschicht überzogen ist.

Außerhalb der Auflagerungen besteht das Stratum synoviale im areolären Bereich aus einer Synovialisdeckzellreihe. Stellenweise liegen die Deckzellen senkrecht zur Gelenkhöhle, in anderen Abschnitten richten sie sich tangential aus. Die Deckzellschicht wird von Granulozyten und Plasmazellen durchsetzt. Ein innerhalb der Synovialis gelegenes kleines Stück Fibrospum^R wird von Granulozyten umringt und abgebaut. Auch im fibrösen Bereich der Gelenkkapsel kann die Deckzellschicht aus einer Reihe großer Deckzellen bestehen; sonst setzt sie sich aus 1 bis 3 Lagen platter oder länglich-ovaler Zellen zusammen, die in ihrem Zytoplasma zahlreiche osmiophile Granula enthalten.

In der Subsynovialis des adipösen Typs hat die fortschreitende Granulationsgewebsbildung zu einer beträchtlichen Fibrosierung des Fettgewebes geführt. Daneben besteht weiterhin eine starke perivaskuläre Zellproliferation aus ruhenden Mesenchymzellen, Plasmazellen, Histiozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen, Angio- und Fibroblasten sowie eine leukozytäre Infiltration. Viele dilatierte Venolen und Lymphgefäße sind thrombosiert und einzelne Thromben bereits verkalkt. Zusätzlich ist es zu einer Erythrodiapedesis gekommen.

16. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die gelblich-braune und herdförmig hyperämische Synovialis ist verdickt. Fibrospumpartikel liegen frei in der Gelenkhöhle, die in geringer Menge eingetrübte Synovia enthält.

Von Granulozyten durchsetzte Fibrinauflagerungen haften der Synovialis entweder an oder sind bereits in das Stratum synoviale eingeschlossen. Aus der Subsynovialis wachsen Gefäße senkrecht ein. Das Fibrin wird von zahlreichen Makrophagen, Granulozyten, Histiozyten und Plasmazellen infiltriert. Manche Makrophagen enthalten Zellreste von Granulozyten.

In adipösen Bereichen der Synovialis ist es herdförmig zu akuten, oberflächlichen Nekrosen ohne entzündliche Reaktion der Subsynovialis gekommen. In der Subsynovialis werden die Fettzellen durch Faserzubildung, Zellproliferation und Kerntrümmerreste auseinandergedrängt.

Im areolären Bereich besteht eine lebhafte Granulationsgewebsbildung mit herdförmiger perivaskulärer Proliferation ruhender Mesenchymzellen, wobei peripher besonders viele Plasmazellen liegen. Soweit erhalten, wird dieser Bereich durch eine 1 bis 5 Reihen starke Deckzellschicht abgedeckt, bei der die vergrößerten Zellen senkrecht palisadenförmig angeordnet sind.

Auffallend ist zu diesem Zeitpunkt die massive Faserzubildung in der Subsynovialis. Zahlreiche Makrophagen und Histiozyten kommen zwischen teils dilatierten, teils thrombosierten Lymphgefäßen vor. Geschwollene Lymphendothelzellen, die phagozytiert haben, ragen weit ins Lumen.

18. Tag nach der Implantation

(n = 2)

Die Synovialis ist verdickt und herdförmig hyperämisch. Fibrospum-partikel haften dem Stratum synoviale fest an.

Ein längliches Stück Fibrospum^R, das nur über einen kurzen Stiel fest mit der Synovialis verbunden ist, wird von einer Kapsel aus Fibroblasten und Fibrozyten abgeschlossen. Diese zeichnen sich durch eine kräftige Faserbildung aus. Das Fibrospum^R ist teils girlandenartig, teils feinfädig aufgebaut. In den Maschen des Fibrospums^R liegen Histiozyten und große Makrophagen. Sie zeigen sowohl lebhaftes Phagozytose, als auch regressive Veränderungen.

Die Synovialis bildet Zotten und Falten. Das Stratum synoviale setzt sich im areolären Bereich aus 1 bis 5 Reihen sehr großer Deckzellen zusammen, deren Zytoplasma sich intensiv azidophil und PAS-positiv anfärbt. Die Deckzellen liegen insbesondere an Zotten palisadenartig zur Gelenkhöhle hin angeordnet und bei Fibrinauflagerung wandern sie in dieses ein. Sie sind dissoziiert und zeigen ineinandergreifende, feine Zytoplasmaausläufer. In anderen Bereichen besteht die Deckzellschicht aus kleineren, rundlich-ovalen Zellen, die tangential zur Gelenkhöhle liegen. Im adipösen Bereich anhaftendes Fibrin wird von nekrotischem Gewebe unterlegt. Bei der Synovialis vom fibrösen Typ wird anhaftendes Fibrin von großen, phagozytierenden Zellen durchsetzt, die massenhaft osmiophile Granula im Zytoplasma enthalten. Innerhalb der Fibrinmassen haben sich große Vakuolen gebildet. Das Stratum synoviale ist hier 1 - 3reihig.

Die Subsynovialis ist relativ zellarm und geht bald in ein straffes Fasergewebe über. Erst am Übergang zum areolären Typ bestehen neben zahlreichen Kapillaren herdförmige Zellansammlungen, die sich aus einigen ruhenden Mesenchymzellen, Plasmazellen, Histiozyten und phagozytierenden Makrophagen zusammensetzen. Die

Bildung dieser Zellen ist im Gegensatz zur Proliferation von Fibroblasten mit Zubildung junger Fasern rückläufig. Die kollagenen Fasern der Subsynovialis sind stark ödematös verquollen. Zahlreiche Gefäße sind thrombosiert. An vielen Lymphgefäßen scheinen sich Endothelzellen abzulösen. Nur noch wenige Granulozyten liegen in der Subsynovialis.

IV. DISKUSSION

Stumpfe Gelenkverletzungen gehen oft mit einer Blutung und nachfolgender Ergußbildung in die Gelenkhöhle einher. Dieser Bluterguß bleibt zum größten Teil flüssig, nur etwa ein Drittel gerinnt (KAUFMANN, 1962). Als Ursache dafür wird das Fehlen von Fibrinogen in der Synovia und von Gewebsthromboplastin in der Gelenkkapsel (ASTRUP u. SJÖLIN, 1958) sowie das Vorkommen von Plasmin im Gewebe der Gelenkkapsel angesehen (HARROLD, 1961).

Es bleibt unklar, ob der dabei auftretende Erguß infolge erhöhter Sekretion in Verbindung mit vermehrter Ultrafiltration oder auf Grund einer herabgesetzten Resorptionsleistung entsteht. Der durch den Bluteintritt ausgelöste Reiz induziert an den Deckzellen eine gesteigerte Hyaluronatsynthese und -sekretion, durch die der osmotische Druck in der Gelenkhöhle ansteigt und eine verstärkte Ultrafiltration nach sich zieht. Andererseits kann es auf Grund des intraartikulären Druckanstiegs nach der Gelenkblutung zur Verlegung von Lymphgefäßen kommen, so daß auch die Resorptionsfähigkeit wesentlich beeinträchtigt wird (SMILLIE, 1973).

Kommt es jedoch im Verlauf schwerer Gelenktraumen mit Knochen- und Weichteilverletzungen zu einem starken Bluterguß, bewirkt die hohe Konzentration des Plasma-Thromboplastins die Gerinnung des Blutes in der Gelenkhöhle (HARROLD, 1961). Reicht die Resorptionsleistung der Synovialis nicht aus, werden die Blutgerinnsel organisiert.

An der Synovialis sind Resorptions- und Sekretionsvorgänge zu beobachten. Dabei steht die Dialyse von Plasmabestandteilen aus der Gelenkkapselkapillare in die Gelenkhöhle im Vordergrund. Nur niedermolekulare Substanzen, d.h. Eiweißmoleküle bis zu einem Molekulargewicht von 160.000 können die Kapillarwand und die Grundsubstanz passieren. Aus diesem Grunde gelangen hauptsächlich Albumine sowie α - und β -Globuline, aber nur selten α_2 - und γ -Globuline in die Gelenk-

höhle. Daraus geht auch hervor, daß der Synovia die meisten aus dem Blut stammenden Blutgerinnungsfaktoren fehlen. Chloride und Bikarbonate kommen in etwas höherer, anorganische Phosphate etwa in der gleichen Konzentration wie im Serum vor. Der Kalziumgehalt der Synovia ist im Vergleich zum Serum, wo ungefähr die Hälfte an Protein gebunden vorliegt, relativ hoch. Darum ist anzunehmen, daß das Kalzium in der Synovia an das Hyaluronat gebunden ist. Dieser Hyaluronat-Ca-Komplex dient als Puffer zur Aufrechterhaltung des konstanten pH-Wertes (CURTISS, 1964).

Der Transport der Synoviabestandteile von der Kapillare zur Gelenkhöhle verläuft z. T. transzellulär, als Zytopenmpsis, durch die Endothelzelle der Kapillare sowie durch die Synovialisdeckzelle vom Typ A. Die A-Zellen des Stratum synoviale enthalten einen prominenten Golgi-Apparat, zahlreiche Vesikel und Vakuolen und sind mit pseudopodienartigen Zytoplasmaausläufern ausgestattet (BARLAND et al., 1962). Auf dem Weg durch die Zelle können die durchgeschleusten Substanzen nach Aufnahme in den Zellstoffwechsel selektiv verändert werden (COTTA, 1962; LANGER u. HUTH, 1960). Neben diesem transzellulären Transportmechanismus weisen weite Interzellularräume zwischen den Deckzellen auf einen extrazellulären Flüssigkeits- und Stofftransport hin (LANGER u. HUTH, 1960). COTTA (1962) vertritt dagegen die Ansicht, daß die Diffusion immer durch die lebende Zelle erfolgt, ein Diffusionsweg zwischen den Zellen scheidet für ihn aus.

Außer den Plasmabestandteilen enthält die Synovia 2 % Protein, das in komplex gebundener Form mit der Hyaluronsäure als sog. Hyaluronat vorliegt (SANDSON u. HAMERMAN, 1962). Das Hyaluronat ist ein nicht sulfatiertes Mukopolysaccharid, das aus Glucuronsäure und N-acetylglucosamin aufgebaut ist. Es bildet hochpolymerisierte, langkettige Moleküle mit einem Molekulargewicht von mehreren Millionen. Sie sind zur Bindung von Gewebswasser und Elektrolyten befähigt

(BUDDECKE, 1970). Daraus ergibt sich, daß das Hyaluronat die Viskosität der Synovia reguliert und darüberhinaus bei der Ernährung des Gelenkknorpels eine Trägerfunktion übernimmt (WILLIAMSON et al. , 1966).

Die Hyaluronsäure wird von Synovialisdeckzellen synthetisiert und sezerniert (VAUBEL, 1933; KLING et al. , 1955; CASTOR, 1957; YIELDING et al. , 1957; HEDBERG u. MORITZ, 1958). Die Synthese findet vermutlich im Golgi-Apparat statt (WYLLIE et al. , 1964; PETERSON u. LEBLOND, 1964; ROY u. GHADIALLY, 1967 b). Der hohe Gehalt an rauhem endoplasmatischem Retikulum, der Golgi-Apparat und einzelne Vesikel in den B-Zellen des Stratum synoviale sprechen für die hohe Syntheseleistung dieser Zellen (BARLAND et al. , 1962; WYLLIE et al. , 1964; ROY, GHADIALLY u. CRANE, 1966; ROBERTS et al. , 1969).

Normale Synovia enthält immer eine bestimmte Anzahl polymorph-kerniger Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und Synovialisdeckzellen. Da der größte Teil dieser Zellen zur Phagozytose befähigt ist, nimmt man an, daß sie zur Entfernung von Detritus aus der Gelenkhöhle bestimmt sind. Dieser Detritus entsteht durch Abschilferung von Gelenkknorpelpartikeln oder Bestandteilen des Stratum synoviale bei normaler Bewegung (CURTISS, 1964).

Auch die A-Zellen des Stratum synoviale zeichnen sich durch hohe Phagozytosefähigkeit aus und beteiligen sich an der Beseitigung von Detritus und Stoffwechselendprodukten aus der Gelenkhöhle. Neben der Phagozytose und dem lysosomalen Abbau von geformten Bestandteilen, ist die Pinozytose, d.h. die Aufnahme von löslichen Stoffwechselendprodukten, von entscheidender Bedeutung. Weiterhin können Substanzen auch zwischen den Deckzellen hindurch in die Subsynovialis diffundieren. Zahlreiche Lymphgefäße sorgen hier für den Abtransport niedermolekularer Bestandteile (RYNEARSON, 1931; ADKINS u. DAVIES, 1940).

Mit dem Ziel Resorptionsvorgänge am Stratum synoviale unter besonderer Berücksichtigung der Gelenkblutung zu untersuchen, wurden vier verschiedene Experimente am Femoropatellargelenk von Kaninchen durchgeführt. Dabei wurde die Resorption von injiziertem, autologem Blut, von Blut bei operativ gesetzter Gelenkverletzung, von autologem Blut im entzündeten Gelenk und von heterologem Fibrinschaum (Fibrospum^R) untersucht.

Am unveränderten Femoropatellargelenk von Kaninchen konnten in Übereinstimmung mit KEY (1928), drei verschiedene Typen der Innenauskleidung der Gelenkhöhle beobachtet werden : der fibröse, der areoläre und der adipöse Typ. Nach dem morphologischen Bild scheinen der fibröse und adipöse Typ weniger für Resorptions- und Sekretionsvorgänge geeignet. Dagegen zeigt der areoläre Typ mit der höheren Dichte des Blut- und Lymphkapillarnetzes im lockeren und weitmaschigen Bindegewebe der Subsynovialis bessere Voraussetzungen für Resorptions- und Sekretionsvorgänge zwischen Kapillare und Gelenkhöhle. Der areoläre Typ tritt überwiegend in den Abschnitten der Gelenkkapsel auf, die durch Zugkräfte nur geringfügig angespannt werden, so daß der Zu- und Abfluß in der Subsynovialis durch die Gelenkbewegung weniger beeinträchtigt wird als in anderen durch die Bewegung stärker angespannten Abschnitten.

Der areoläre Typ ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die Deckzellen in diesem Bereich größer und zahlreicher sind. Elektronenmikroskopisch sind nach ihrer Ausstattung mit Zellorganellen zwei verschiedene Deckzelltypen zu unterscheiden, die in Anlehnung an BARLAND et al. (1962) als A- und B-Zellen zu bezeichnen sind. Die Zellen sind weder durch Desmosomen untereinander fest verbunden, noch sitzen sie einer Basalmembran auf. Zwischen den locker ineinandergefügten Deckzellen bestehen weite Interzellularräume. Die A-Zellen, die sich immer in der obersten Zellage befinden, besitzen einen großen polymorphen Kern mit deutlichem Nucleolus und rand-

ständigen Chromatinverdichtungen. Sie zeichnen sich durch zahlreiche kleinere und größere Vesikel, Lysosomen und einen deutlichen Golgi-Apparat aus. Filopodien ragen als fingerartige Zytoplasmaausläufer in die Umgebung. Die Zellen sind zur Phago- und Pinozytose befähigt. Die B-Zellen besitzen einen großen ovalen Kern, der nur geringfügig randständige Chromatinverdichtungen aufweist. Das Zytoplasma enthält ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum mit zahlreichen weiten Zisternen, einen ausgeprägten Golgi-Apparat, Mitochondrien sowie zellmembrannah Pinozytosevesikel. Das Bild dieser Zellart wird von Synthese und Sekretion geprägt.

Nach Injektion von autologem Blut in das Femoropatellargelenk war die Gelenkhöhle bis zum 3. Tag mit teils geronnenem, teils ungeronnenem Blut angefüllt. Vom 9. Tage an (zwischen 3. und 9. Tag wurde nicht untersucht) enthielt die Gelenkhöhle keine blutige Flüssigkeit mehr, sondern vermehrt klare, bernsteinfarbene Synovia. Eine sofort einsetzende aktive Hyperämie sorgte für die Resorption der flüssigen Blutbestandteile. Nach 9 Tagen war der Bluterguß nahezu resorbiert; anhaftendes Fibrin oder Blutgerinnsel waren durch eingewanderte Synovialisdeckzellen überhäutet und aus der Gelenkhöhle entfernt. In der Subsynovialis bestand lediglich eine geringgradige Proliferation von Makrophagen, Fibroblasten und Angioblasten. Nach 21 Tagen war die Gelenkkapsel, von einer geringgradigen Faserzubildung in der Subsynovialis abgesehen, regeneriert.

Bei der Resorption von Blut nach der operativ gesetzten Gelenkverletzung mit Injektion von Heparin in die Gelenkhöhle wurde am 1. und 2. Tag eine von Blutgerinnseln durchsetzte blutige Gelenkflüssigkeit gefunden. Nach dem 4. Tag war die Gelenkflüssigkeit noch vermehrt, aber klar und nur die geschwollene Synovialis hyperämisch. Nach dem 6. Tag hatte sich eine Hämosiderose entwickelt. Die bernsteinfarbene Synovia war klar und der Synovialis hafteten einzelne Blutgerinnsel an.

Am 8. und 10. Tag war die Gelenkflüssigkeit erneut blutig verfärbt. 2 Tage später enthielt die Gelenkhöhle wieder klare, bernsteinfarbene Gelenkflüssigkeit in vermehrter Menge. Nur die ausgeprägte Hämosi-derose wies noch auf die Gelenkblutungen hin.

Histologisch war zunächst die schnell einsetzende aktive Hyperämie erkennbar. Gleichzeitig mit der aktiven Hyperämie begann eine Granulozytenemigration. Am 2. Tag kam es zu einer heftigen perivaskulären Zellproliferation ortsständiger Mesenchymzellen und zwar zunächst von Histiozyten und Makrophagen und später, vom 6. Tage an, auch von Angio- und Fibroblasten. Vom 4. Tage an lagen Siderozyten zwischen weit dilatierten Venen und Lymphgefäßen in der Subsynovialis. In dieser Zeit waren in der Subsynovialis freiliegende sowie von Deckzellen bzw. Makrophagen phagozytierte Erythrozyten nachweisbar. Nach etwa 10 Tagen waren anhaftende Blutgerinnsel durch eingewanderte Synovialisdeckzellen überhäutet und wurden durch einwachsende Gefäße organisiert. Es setzte eine deutliche Faserbildung ein. Nach 12 Tagen lagen zwischen Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen, die in der Subsynovialis eingeschlossenen Detritus und Knochensplitter beseitigten, zahlreiche weit dilatierte Lymphgefäße, von denen viele thrombosiert waren. Nach 22 Tagen bildete das intakte Stratum synoviale stark vaskularisierte Falten und Zotten, wohingegen in der Subsynovialis eine fortschreitende Fibrosierung auffiel.

Um die Blutresorption im Verlauf einer chronischen, nichteitrigen Gelenkentzündung zu untersuchen, instillierten wir 14 Tage vor der Blutinjektion Granugenol^R in das Femoropatellargelenk. Granugenol^R ist ein Mineralölparaffinat und wird zur " Sklerotherapie durch Auslösung reaktiver Bildung von Bindegewebe " (Knoll A.G.) empfohlen. Die Granugenol-Injektion verursachte zunächst herdförmige Oberflächennekrosen mit Fibrinexsudation und Granulozyteninfiltration. Synovialisdeckzellen phagozytierten Öltropfen; große Öltropfen gelangten extrazellulär in die Subsynovialis. In der Subsynovialis phagozytierten

neugebildete Makrophagen Fetttröpfchen und ummantelten große Tropfen. Nach 7 Tagen setzte eine Angio- und Fibroblastenproliferation ein. Die hypertrophierten Deckzellen enthielten unzählige Öltröpfchen.

Bei der makroskopischen Untersuchung der Blutresorption bei Granugenol-induzierter Arthritis enthielt die Gelenkhöhle bis zum 7. Tag blutige Gelenkflüssigkeit, die zu Beginn von Blutgerinnseln, Fibrinflocken und Öltröpfchen durchsetzt und später vermehrt fadenziehend war. Es hafteten der Synovialis einzelne Blutgerinnsel an. Vom 7. Tage an war die Gelenkhöhle mit klarer, bernsteinfarbener Synovia angefüllt. An der Synovialis hatte sich vom 5. Tage an eine ausgeprägte Hämosiderose ausgebildet.

Im entzündeten Gelenk wurde die Synovialis bereits 3 Tage nach der Granugenol-Injektion von dilatierten Lymphgefäßen durchzogen, von denen eine Anzahl schon 3 Tage nach der Blutinjektion thrombosiert war. Später wurden die Thromben organisiert.

Die Blutung in das entzündlich veränderte Gelenk löste eine starke Reaktion der Synovialis aus. Deckzellen, Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen phagozytierten neben Öltropfen Erythrozyten, Hämosiderin und Fibrin. Bereits 4 Tage nach der Blutinjektion war eine Verstärkung der Angio- und Fibroblastenproliferation und der Faserbildung zu beobachten. Nach 8 Tagen waren auch hier Blutgerinnsel und Fibrinauflagerungen aus der Gelenkhöhle durch Überhäutung entfernt und wurden organisiert.

Anhand der beschriebenen Experimente konnte festgestellt werden, daß die Beseitigung von Blutgerinnseln oder Fibrinbelägen in Form von Überhäutung durch einwandernde Synovialisdeckzellen erfolgt. Danach wird das Fibrin durch eine produktive Entzündung organisiert. Um diesen Vorgang näher zu untersuchen, wurde Fibrinschaum vom Rind (Fibrospum^R) in das Femoropatellargelenk implantiert. Das Einbringen dieses heterologen Eiweißkörpers in die Gelenkhöhle von

Kaninchen löste eine wesentlich stärkere Entzündungsreaktion aus, als die Fibrinbeläge nach Injektion autologen Blutes. Kennzeichnend für diese Entzündung war das sofortige Einwandern von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und die am 8. Tag einsetzende lympho- und plasmazelluläre Infiltration. Dabei konnte auch eine ortsständige Entwicklung von Plasmazellen aus kleinen ruhenden Mesenchymzellen angenommen werden. Diese Art der Entzündung ist als Antigen-Antikörper-Reaktion und Antwort auf den Reiz des artfremden Eiweißes zu werten. Im übrigen verlief der Abbau analog zum Fibrinabbau nach Injektion autologen Blutes. Offenbar waren die lysosomalen Enzyme der Deckzellen nur begrenzt befähigt, das heterologe Fibrin aufzulösen. Daher fand in weit stärkerem Maße Überhäutung von aufgelagertem Fibrospum^R statt, wobei hauptsächlich Angio- und Fibroblasten mit deutlicher Faserbildung im Sinne einer Demarkation beteiligt waren. Nach Einschluß des Fibrinschaums in die Synovialis erfolgte der Abbau durch Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen. Auffallend war auch hier bereits am 4. Tag der Reichtum an dilatierten Lymphgefäßen, von denen ein Teil schon am 10. Tag thrombosiert war. Die Resorptionsgeschwindigkeit durch die Synovialis war beim heterologen Fibrin gegenüber dem autologen deutlich verzögert. Am 18. Tag war der Fibrinschaum zwar durch Demarkation aus der Gelenkhöhle entfernt, doch es lagen noch größere Partikel fast unverändert mit einem Kranz von Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen umgeben in der Synovialis.

Aus diesen Befunden ist erkennbar, daß ein Bluterguß in einem unveränderten Gelenk beim Kaninchen innerhalb weniger Tage resorbiert werden kann. Bei einem schweren Trauma mit Knochen- und Weichteilverletzungen kommt es leicht zu rezidivierenden Gelenkblutungen. Im entzündlich veränderten Gelenk ist die Resorption etwas verzögert, doch sind die zeitlichen Unterschiede nicht deutlich.

Es ist Aufgabe der Synovialis, den Bluterguß aus der Gelenkhöhle zu resorbieren. Dabei sind flüssige Blutbestandteile, das Serum, korpuläre Bestandteile, Erythrozyten, sowie ausgefällte Bestandteile, das Fibrin, aus der Gelenkhöhle zu entfernen.

Die löslichen, niedermolekularen Bestandteile diffundieren durch die weiten Interzellularspalten, die im Gegensatz zu COTTA (1962) am Stratum synoviale beobachtet werden konnten, in die Subsynovialis. Die Diffusion wird durch das Fehlen einer Basalmembran begünstigt. In der Subsynovialis erfolgt die weitere Resorption über Blutgefäße durch eine sofort einsetzende aktive Hyperämie. Diese wird von einer Permeabilitätssteigerung der Kapillaren und kleinen Arterien gefolgt, die mit einer serösen Exsudation einhergeht. Dafür sprechen die bei allen Experimenten beobachteten Intima- und Mediaödeme kleiner und mittlerer Arterien. Diese seröse Insudation und die durch die Noxe entstandenen Zelltrümmer erhöhen den Anteil lymphpflichtiger Substanzen. Bei der Gelenkblutung im unveränderten Gelenk reicht die aktive Hyperämie aus, die gelösten Blutbestandteile zu resorbieren.

Die Resorption gelöster Bestandteile über Blutgefäße reicht nicht aus, wenn umfangreiche Verletzungen im Gelenkbereich vorliegen. Bei der Blutresorption nach operativ gesetzter Gelenkverletzung konnten nach 4 Tagen stark dilatierte Lymphgefäße beobachtet werden, die als Hinweis auf eine verstärkte lymphogene Resorption zu interpretieren sind. Lymphogene Resorption ist offenbar auch von entscheidender Bedeutung bei der Resorption heterologen Fibrinschaums und von Granugenol^R. Dabei sind die mechanische Behinderung des Lymphflusses durch Kompression der Lymphgefäße nach der Insudation oder die durch die Entzündung bedingten Strukturveränderungen in der Subsynovialis zu berücksichtigen. Sie führen zu Lymphostase und Lymphödem. Das lymphostatische Ödem ruft eine erneute Entzündungsreaktion hervor, die über eine Schädigung der Endothelzellen der Lymph-

kapillaren zum Lymphangiospasmus und zur Lymphangiothrombose führt (FÖLDI, 1972). Die Thrombose von Lymphgefäßen tritt um so schneller ein, je höher der Proteinanteil in der lymphpflichtigen Substanz ist. Sind ortsständige Makrophagen in der Lage, das anfallende extrazelluläre Protein in ausreichendem Maße zu phagozytieren und abzubauen, wie das bei der Blutresorption im entzündlich veränderten Gelenk durch die massive histiozytäre Proliferation möglich wäre, bleibt der Proteinanteil in der Lymphe niedriger und die Thrombosierung tritt verzögert ein. Dementsprechend treten thrombosierte Lymphgefäße 16 Tage nach Granugenol-Injektion, d.h. 3 Tage nach der Blutinjektion in Erscheinung. In diesem Falle löst die durch die Blutung eingetretene Erhöhung des extrazellulären Proteins die Thrombose aus. Daß der Anteil des extrazellulären Proteins entscheidend für das Auftreten des lymphostatischen Ödems und der Lymphangiothrombose ist, ist daran erkennbar, daß nach der operativ gesetzten Gelenkverletzung am 12. Tag und bei der Implantation von heterologem Fibrinschaum, bei der eine Fibrininsudation hinzukommt, am 10. Tag die ersten thrombosierten Lymphgefäße auftreten.

Bei der Resorption von korpuskulären Blutbestandteilen konnte beobachtet werden, daß Erythrozyten zwischen den Deckzellen hindurch in die Subsynovialis gelangen. Dies wurde bereits 1929 von KEY nach lichtmikroskopischen Untersuchungen vermutet und von ROY und GHADIALLY (1966) bei eigenen Experimenten bestätigt. In der Subsynovialis zerfallen die Erythrozyten oder sie werden von ortsständigen Makrophagen aufgenommen und abgebaut. Bereits nach 3 bis 4 Tagen findet man Siderozyten in der Subsynovialis. Andererseits sind auch Synovialisdeckzellen vom Typ A in der Lage, Erythrozyten oder Erythrozytenfragmente zu phagozytieren. Auch GHADIALLY und ROY (1967 b) konnten dies beobachten.

Wie jede andere Noxe verursacht auch eine Gelenkblutung regressive

Veränderungen. Bei der Gelenkblutung in das entzündlich veränderte Gelenk erkennt man elektronenoptisch zahlreiche zytoplasmatische Einschlüsse in den phagozytierenden Deckzellen vom Typ A, die konzentrisch geschichtete, myelinartige Strukturen aufweisen und von einer Membran umgeben sind. Man nimmt an, daß diese Einschlüsse nach verschiedenen Insulten entstehen können und Restkörper lysosomal abgebauter Mitochondrien oder anderer zugrundegegangener Zellorganellen darstellen (HRUBAN et al. , 1963).

Liegen die Erythrozyten nicht einzeln, sondern als Gerinnsel in ein Fibrinnetz eingebettet, findet Überhäutung durch einwandernde Synovialisdeckzellen statt. Sie sind befähigt, Fibrin in geringem Maße durch zelleigene lysosomale Enzyme aufzulösen, oder auch kleinere Fibrinpartikel zu phagozytieren. Handelt es sich jedoch um eine größere Fibrinauflagerung, reicht der enzymatische Abbau durch die Deckzellen nicht aus und das Gerinnsel wird durch Bildung einer neuen Deckzellschicht an der freien Oberfläche aus der Gelenkhöhle entfernt. Danach kommt es durch Einwandern von aktivierten Histiozyten, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen sowie durch eine Angio- und Fibroblastenproliferation zur Organisation des Fibrins. Die Überhäutung konnte sowohl bei der Gelenkblutung am unveränderten, am operativ verletzten als auch am entzündlich veränderten Stratum synoviale zwischen dem 8. und dem 10. Tag nach der Blutung beobachtet werden. Auch KEY (1929) hat diesen Vorgang beschrieben,

Die Resorptionsmechanismen der Synovialis sind ausreichend, einmalig einen Bluterguß aus der Gelenkhöhle zu entfernen, ohne daß es zu einer deutlichen entzündlichen Reaktion der Subsynovialis kommt. Geht der Bluterguß jedoch mit Verletzungen im Gelenkbereich einher, wird durch die Verletzungen sofort eine entzündliche Reaktion der Subsynovialis mit aktiver Hyperämie und Granulozytenemigration ausgelöst. Die Granulozyten wandern jetzt in die Blutgerinnsel ein und beteiligen sich durch Phagozytose und lysosomalen Abbau an der

Fibrinresorption. Erst danach treten auch Makrophagen auf, die das trotz des granulozytären Abbaus von Deckzellen überhäutete Fibrin ebenso wie Gewebstrümmer phagozytieren. Die nach 6 Tagen einsetzende Gefäßsprossung leitet Organisationsvorgänge ein : Knochensplitter werden durch Fibroblastensäume abgekapselt und die nach 12 Tagen beginnende Faserzubildung führt zu einer ausgeprägten Fibrose der Gelenkkapsel. Die Intensität der Entzündungsreaktion ist im areolären Bereich aufgrund der stärkeren Vaskularisation ausgeprägter als im fibrösen oder adipösen Bereich der Synovialis.

Kommt es in Verbindung mit Weichteilverletzungen zu ausgedehnten Fibrinniederschlägen und einem Verlust des Stratum synoviale, erfolgt alsbald Restitution der Deckzellschicht durch perikapilläre Proliferation des ortsständigen Mesenchyms. Die Intensität der reaktiven Proliferation ist abhängig von der Reizqualität und -quantität sowie vom Ausmaß der Vaskularisation des Gewebes. Daraus geht hervor, daß die Restitution der Deckzellschicht im areolären Bereich der Gelenkkapsel schneller stattfindet als im fibrösen oder adipösen Abschnitt.

Die mesenchymale Proliferation beginnt mit der Ablösung und Transformation von Kapillarwandzellen. Dabei sind nach GUSEK (1962) monozytoide Histiozyten, ruhende Mesenchymzellen, in kleiner dunkler Form und größerer gewundener Form sowie Fibroblasten als ortsständige Stammzellen anzusehen. Diese Vorstufen können sich, je nach Reizqualität, in weiter ausdifferenzierte Zellarten wie aktivierte Histiozyten, Makrophagen, mehrkernige Riesenzellen oder Plasmazellen und Fibrozyten umwandeln. Eine reversible Transformation zwischen Histiozyten und Fibroblasten scheint auf Grund ihrer unterschiedlichen Zytoplasmafeinstruktur und ihrer differenten Leistungen ausgeschlossen (GIESEKING, 1963). Dagegen vertreten BIERTHER et al. (1972) die Ansicht, daß sich die Deckzellschicht aus etwas größeren und abgerundeten Fibroblasten und Makrophagen zusammen-

setzt. Danach würden die A-Zellen Makrophagen und die B-Zellen Fibroblasten entsprechen.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß die Blutung in die Gelenkhöhle zu einer Aktivierung der Deckzellen führt. Dabei ist zu beobachten, daß ein wechselndes Verhältnis zwischen phagozytierenden und sezernierenden Deckzellen besteht. Bei starker Beanspruchung der resorptiven Tätigkeit des Stratum synoviale nimmt die Zahl der A-Zellen zu, in den Phasen der Restitution vor allem die der B-Zellen. Entsprechend dem gemeinsamen Ursprung der Deckzellen aus transformierten Kapillarwandzellen wird angenommen, daß nicht zwei differente Zellreihen entstehen, sondern die Deckzellen dem Bedarf entsprechend transformiert werden. Darauf weisen auch die Befunde hin, daß phagozytierende Deckzellen ebenso zur Sekretion befähigt sind, wie sezernierende Deckzellen zur Phagozytose.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Am Stratum synoviale des Femoropatellargelenkes von Kaninchen wurden Resorptionsvorgänge licht- und elektronenmikroskopisch überprüft.

Es wurden die Resorption von Blut nach einmaliger intraartikulärer Injektion autologen Blutes, nach operativ gesetzter Gelenkverletzung und nach Injektion autologen Blutes bei Granugenol-induzierter Arthritis sowie die Resorption von heterologem Fibrinschaum untersucht.

Gelöste Bestandteile diffundieren hauptsächlich durch Interzellularspalten in die Subsynovialis und werden teils hämatogen, teils lymphogen abgeführt. Erythrozyten werden an der Oberfläche der Synovialis von Deckzellen des Typ A phagozytiert oder gelangen interzellulär in die Subsynovialis und werden von ortsständigen Makrophagen aufgenommen. Blutgerinnsel oder Fibrinniederschläge auf dem Stratum synoviale werden durch Überhäutung mit neugebildeten Deckzellen aus der Gelenkhöhle ausgeschlossen und organisiert. Eine bereits bestehende Gelenkentzündung oder eine Gelenkverletzung verzögern die Resorptionsvorgänge.

VI. SUMMARY

Light and electron microscopic studies have been performed on the absorption processes in the synovial membranes of the femoropatellar joints of rabbits.

The absorption of blood after a single intraarticular injection of autologous blood, after an surgically caused joint lesion and after an intraarticular injection of autologous blood given during Granugenol-induced arthritis, furthermore the absorption of heterologous fibrin-foam has been studied.

Soluted substances mainly diffuse along intercellular tissue spaces within the subsynovial layer and are removed via blood capillaries and lymphatic vessels. Erythrocytes are phagocytosed at the surface of the synovial membrane by the lining cells Type A or reach the subsynovial tissue via intercellular tissue spaces and are ingested by local macrophages. Blood or fibrin clots adherent to the synovial surface are covered by a new formed lining cell layer, thus excluded from the joint cavity and organized. An praexistent inflammation of the joint or a joint lesion delays the absorptive processes.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, S.W. (1966): Fine structure of synovial membrane :
phagocytosis of colloidal carbon from the
joint cavity.
Lab. Invest. 15, 680-691.
2. ADKINS, E.W., D.V. DAVIES (1940): Absorption from the joint
cavity.
Quart. J. Exper. Physiol. 30, 147-154.
3. ANDREESSEN, R. (1970): Nicht unfallbedingte Blutergüsse im
Kniegelenk.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1217.
4. ASTRUP, T., K.-E. SJÖLIN (1958): Thromboplastic and fibrino-
lytic activity of human synovial membrane
and fibrous capsular tissue.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 97, 852-853.
5. BALL, J., J.A. CHAPMAN, K.D. MUIRDEN (1964): The uptake
of iron in rabbit synovial tissue following
intraarticular injection of iron dextran.
J. Cell Biol. 22, 351-364.
6. BARLAND, P., A. NOVIKOFF, D. HAMERMAN (1962): Electron
microscopy of the human synovial membrane.
J. Cell Biol. 14, 207-220.
7. BAUER, W., M.W. ROPES, H. WAINE (1940): The physiology
of articular structures.
Physiol. Rev. 20, 272.
8. BIERTHER, M.F.W., K.W. WEGNER, H. FACKELDAY (1972):
The fine structure of normal synovium in
the dog as compared with the synovium
after transplantation of a total knee joint.
Z. Rheumaforschg. 31, 262-272.
9. BLAU, S., R. JANIS, D. HAMERMAN, J. SANDSON (1965):
Cellular origin of hyaluronateprotein in the
human synovial membrane.
Science 150, 353.

10. BÖHME, E. P., H. -G. JACOBS (1969): Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der pigmentierten villonodulären Synovialitis.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 217, 756-763.
11. BUDDECKE, E. (1970): Grundriß der Biochemie.
Walter de Gruyter u. Co., Berlin.
12. CASTOR, C. W. (1957): Production of mucopolysaccharides by synovial cells in a simplified tissue culture medium.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 94, 51-56.
13. COCHRANE, W., D. V. DAVIES, A. J. PALFREY (1965): Absorptive functions of the synovial membrane.
Ann. rheum. Dis. 24, 2-15.
14. COTTA, H. (1962): Elektronenoptische Untersuchungen an der Gelenkkapsel und ihre Bedeutung für die morphologisch-funktionelle Einheit des Gelenkes.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 54, 443-494.
15. CURTISS, P. H. (1964): Changes produced in the synovial membrane and synovial fluid by disease.
J. Bone Jt. Surg. 46 A, 873.
16. CUTLIP, R. C., N. F. CHEVILLE (1973): Structure of synovial membrane of sheep.
Amer. J. veter. Res. 34, 45-50.
17. DETTMER, N., H. COTTA (1962): Elektronenoptische Untersuchungen über das Bindegewebe der Gelenkkapsel.
II. Mitteilung : Die Kapillaren der menschlichen Gelenkkapsel.
Z. Orthop. 96, 186-196.
18. DUSTMANN, H. O., W. PUHL, K. P. SCHULITZ (1971): Knorpelveränderungen beim Hämarthros unter besonderer Berücksichtigung der Ruhigstellung.
Arch. orthop. Unfall-Chir. 71, 148.
19. FÖLDI, M. (1972): In : Handbuch der allgemeinen Pathologie.
Bd. III/6, Springer-Verlag Berlin.

20. GHADIALLY, F.N., S. ROY (1966): Ultrastructure of rabbit synovial membrane.
Ann. rheum. Dis. 25, 318-526.
21. GHADIALLY, F.N., S. ROY (1967 a): Histochemistry of synovium in experimental haemarthrosis in the rabbit.
Ann. rheum. Dis. 26, 117-122.
22. GHADIALLY, F.N., S. ROY (1967 b): Phagocytosis by synovial cells.
Nature 213, 1041.
23. GHADIALLY, F.N., S. ROY (1969): Ultrastructural changes in the synovial membrane in lipohaemarthrosis.
Ann. rheum. Dis. 28, 529.
24. GHADIALLY, F.N., H.K. JANZEN, P.N. MEHTA (1970): Synovial membrane in experimental lipoarthritis.
Arch. Path. 89, 291-301.
25. GIESEKING, R. (1963): Submikroskopische Strukturunterschiede zwischen Histiozyten und Fibroblasten.
Beitr. path. Anat. 128, 259-281.
26. GUICCIARDI, E., W. MANENTI (1967): Osservazioni sugli effetti determinati a livello della cartilagine articolare del ginocchio di coniglio dal sangue e da un enzima fibrinolitico.
Atti Accad. Med. Lombarda 22, 111-117.
27. GUICCIARDI, E., W. MANENTI (1968): Effetti del sangue sulla cartilagine articolare del ginocchio di coniglio.
Minerva ortop. 19, 16-20.
28. GUSEK, W. (1962): Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart.
29. HAMERMAN, D., M. BLUM (1959): Histological studies in human synovial membrane.
2. Localisation of some oxydative enzymes in synovial membrane cells.
Arthr. and Rheum. 2, 553.

30. HAMERMAN, D., J. RUSKIN (1959): Histological studies on human synovial membrane.
I. Metachromatic staining and the effect of streptococcal hyaluronidase.
Arthr. and Rheum. 2, 546-552.
31. HARROLD, A.J. (1961): The defect of blood coagulation in joints.
J. clin.Path. 14, 305.
32. HEDBERG, H., U. MORITZ (1958): Biosynthesis of hyaluronic acid in tissue cultures of human synovial membrane.
Proc. Soc. exp. Biol. 98, 80.
33. HOAGLUND, F.T. (1967): Experimental hemarthrosis - the response of canine knees to injections of autologous blood.
J. Bone Jt. Surg 49 A, 285-298.
34. HRUBAN, Z., B. SPARGO, H. SWIFT, R.W. WISSLER (1963): Focal cytoplasmic degradation.
Amer. J. Path. 42, 657.
35. JAFFÉ, H. (1972): Metabolic, degenerative and inflammatory diseases of Bones and Joints.
Urban u. Schwarzenberg München, Berlin, Wien.
36. JAFFÉ, H.L., L. LICHTENSTEIN, CH.J. SUTRO (1941): Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis.
Arch. Path. 31, 731-765.
37. JOEST, E. (1929): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
Bd. 5, Berlin.
38. KAUFMANN, E. (1962): Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie für Studierende und Ärzte.
Bd. II/4, Berlin.
39. KEY, J. A. (1926): The mechanism involved in the removal of colloidal and particulate carbon from joint cavities.
J. Bone Jt. Surg. 8, 666-683.

40. KEY, J.A. (1928): zitiert bei Wysocki und Brinkhous.
41. KEY, J.A. (1929): " Experimental arthritis ". The reaction of joints to mild irritants.
J. Bone Jt. Surg. 11, 705.
42. KLING, D.H., M.G. LEVINE, S. WISE (1955): Mucopolysaccharides in tissue cultures of human and mammalian synovial membrane.
Proc. Soc. exp. Biol. 89, 261.
43. LANGER, E., F. HUTH (1960): Untersuchungen über den submikroskopischen Bau der Synovialmembran.
Z. Zellforsch. 51, 545-559.
44. LEVER, J.D., E.H.R. FORD (1958): Histological, histochemical and electron microscopic observations on synovial membrane.
Anat. Rec. 132, 525-539.
45. LUCKENBILL, L.M., A.S. COHEN (1967): Phagocytic function of the avian synovial membrane; a light and electron microscope study.
Arthr. and Rheum. 10, 517-537.
46. MUIRDEN, K.D. (1963): An electron microscopic study of the uptake of ferritin by the synovial membrane.
Arthr. and Rheum. 6, 289.
47. NIEBERLE, K., P. COHRS (1949): Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere.
Verlag Gustav Fischer, Jena.
48. PETERSON, M., C.P. LEBLOND (1964): Synthesis of complex carbohydrates in the golgi region as shown by radioautography after injection of labeled glucose.
J. Cell Biol. 21, 143-148.
49. PLIESS, G. (1974): In : Doerr W.
Bd. III, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
50. PUHL, W., H.O. DUSTMANN, K.-P. SCHULITZ (1971): Knorpelveränderungen beim experimentellen Häm-arthros.
Z. Orthop. 109, 475.

51. ROBERTS, E.D., F.K. RAMSEY, W.P. SWITZER, J.M. LAYTON
(1969): Electron microscopy of porcine
synovial cell layer.
J. comp. Path. 79, 41-45.
52. ROY, S., F.N. GHADIALLY (1966): Pathology of experimental
haemarthrosis.
Ann. rheum. Dis. 25, 402-415.
53. ROY, S., F.N. GHADIALLY (1967 a): Ultrastructure of normal
rat synovial membrane.
Ann. rheum. Dis. 26, 26-38.
54. ROY, S., F.N. GHADIALLY (1967 b): Synthesis of hyaluronic
acid by synovial cells.
J. Path. Bact. 93, 555.
55. ROY, S., F.N. GHADIALLY (1967 c): Ultrastructure of synovial
membrane in human haemarthrosis.
J. Bone Jt. Surg. (Amer.) 49, 1636-1646.
56. ROY, S., F.N. GHADIALLY (1969): Synovial membrane in
experimental-produced chronic haemarthrosis.
Ann. rheum. Dis. 28, 402-414.
57. ROY, S., F.N. GHADIALLY, W.A.J. CRANE (1966): Synovial
membrane in traumatic effusion. Ultra-
structure and autoradiography with
tritiated leucine.
Ann. rheum. Dis. 25, 259.
58. ROY, S., Ph.D. SHEFFIELD (1968): Ultrastructure of Articular
Cartilage in Experimental Hemarthrosis.
Arch. Path. 86, 69-76.
59. RUBARTH, S., N.-E. BJÖRKLUND (1972): In : Frei, W. All-
gemeine Pathologie.
Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg.
60. RUCKES, J. (1961): Experimentelle Untersuchungen über die
Resorptionsfähigkeit des Stratum synoviale.
Z. Zellforsch. mikroskop. Anatom.
55, 313-369.

61. RYNEARSON, E.H. (1931) : The macrophage in absorption from the joint cavity.
J. Bone Jt. Surg. 13, 127.
62. SANDSON, J., D. HAMERMAN (1962) : Isolation of hyaluronate-protein from human synovial fluid.
J. clin. Invest. 41, 1817.
63. SAXTON, H.M. (1962) : Lipohaemarthrosis.
Brit. J. Radiol. 35, 122.
64. SEELIGER, P. (1926) : Zur Frage des Schicksals von Blutergüssen in Gelenken.
Klin. Wschr. 5, 1616.
65. SENTURIA, H.R., H.E. SIMON (1947) : Traumatic lipohemarthrosis.
Amer. J. Surg. 73, 79.
66. SMILLIE, I.S. (1973) : Injuries of the knee joint.
Churchill Livingstone, Edinburgh and London, Fourth Edition.
67. SOEUR, R. (1949) : The synovial membrane of the knee in pathological conditions.
J. Bone Jt. Surg. 31 A, 317.
68. VAUBEL, E. (1933) : The form and function of synovial cells in tissue cultures.
II. The production of mucin.
J. exper. Med. 58, 85.
69. VOLZ, R.G., L.F. PELTIER (1963) : Experimental production of villonodular synovitis in rabbits.
Surg. Forum 14, 452.
70. WILLIAMSON, N., K. JAMES, N.R. LING, L.P. HOLT (1966) : Synovial cells. A study of the morphology and an examination of protein synthesis of synovial cells.
Ann. rheum. Dis. 25, 534.
71. WOLF, C.R., H.J. MANKIN (1965) : The effect of experimental hemarthrosis on articular cartilage of rabbit knee joints.
J. Bone Jt. Surg. 47 A, 1203-1210.

72. WYLLIE, J.C., R.H. MORE, M.D. HAUST (1964): The fine structure of normal guinea pig synovium. Lab. Invest. 13, 1254.
73. WYSOCKI, G.P., K.M. BRINKHOUS (1972): Scanning electron microscopy of synovial membranes. Arch. Path. 93, 172-177.
74. YIELDING, K.L., G.M. TOMKINS, J.J. BUNIM (1957): Synthesis of hyaluronic acid by human synovial tissue slices. Science 125, 1300.
75. YOUNG, J.M., A.G. HUDACEK (1954): Experimental production of pigmented villonodular synovitis in dogs. Amer. J. Path. 30, 799.

ABBILDUNGEN

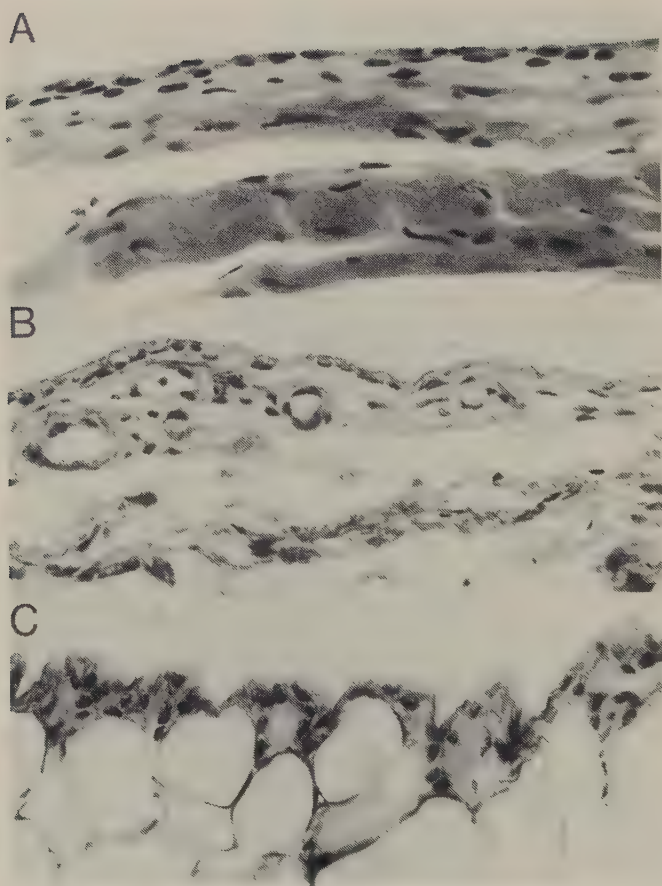


Abb. 1 : Synovialis des Femoropatellargelenkes :

A. fibröser Typ (Hämatoxylin/Eosin)

B. areolärer Typ (PAS-Reaktion)

C. adipöser Typ (Hämatoxylin/Eosin)

400-fache Vergrößerung

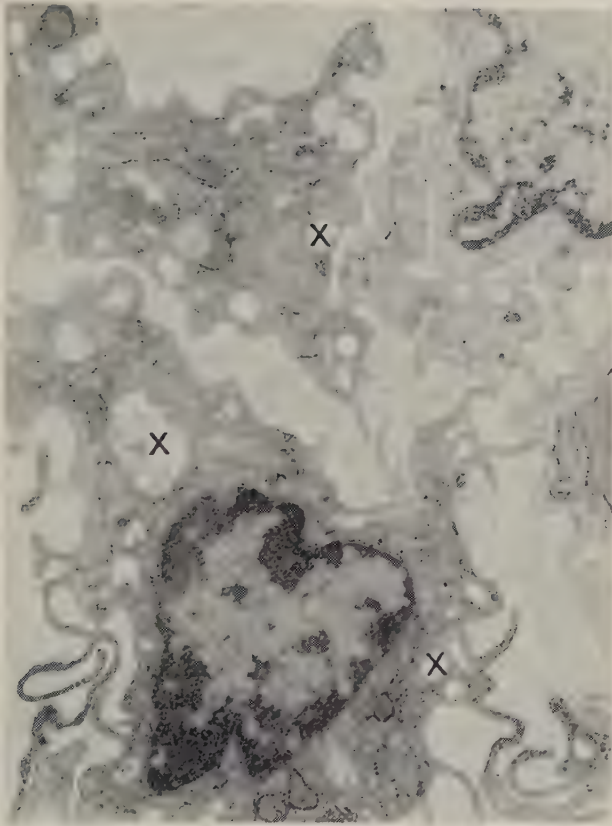


Abb. 2 : Deckzelle vom Typ A :

Lange verästelte Zytoplasmaausläufer, zahlreiche große Vesikel (x), kleines rauhes endoplasmatisches Retikulum.

19,800-fache Vergrößerung

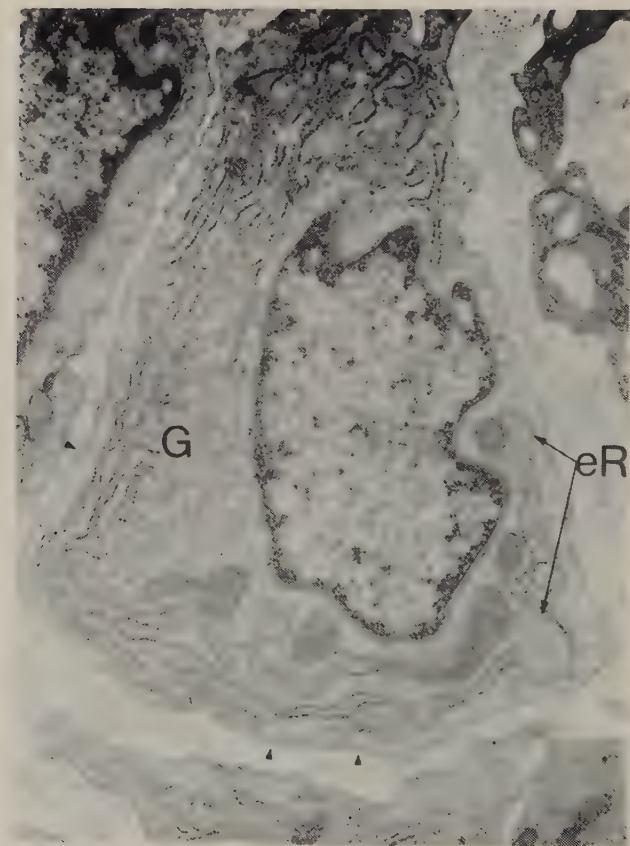


Abb. 3 : Deckzelle vom Typ B :

Zisternenartig erweitertes rauhes endoplasmatisches Retikulum (eR), prominenter Golgi-Apparat (G), dichter Besatz mit Pinozytose-vesikeln unter der Zellmembran (►).

22.000-fache Vergrößerung

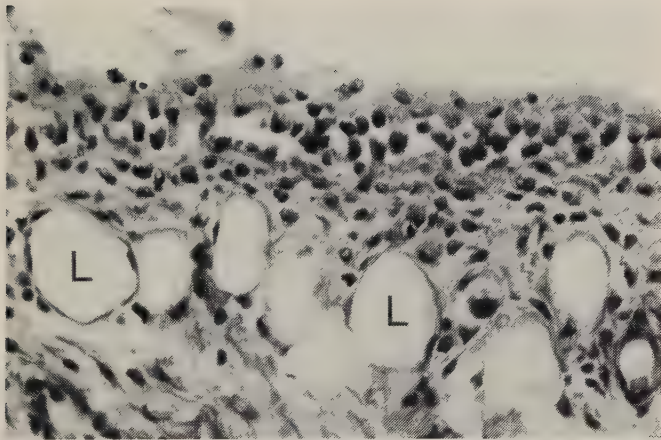


Abb. 4 : Interzelluläre Resorption flüssiger Blutbestandteile : Auflockerung und Desquamation der Deckzellen sowie erweiterte Lymphkapillaren (L) und beginnende Zellproliferation in der Subsynovialis. (4. Tag nach Fibrospumimplantation)
Hämatoxylin/Eosin - 400-fache Vergrößerung

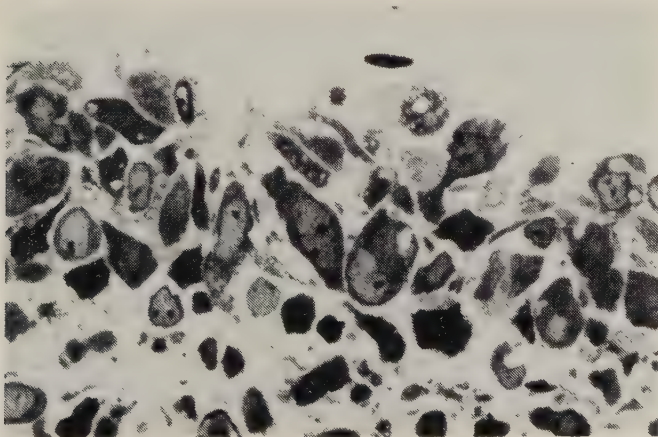


Abb. 5 : Zelluläre Resorption flüssiger Blutbestandteile : proliferierende und hypertrophierte Deckzellen mit zahlreichen Pinozytosevesikeln. (8. Tag nach operativer Gelenkverletzung)
Toluidinblau (Semidünnschnitt) - 1000-fache Vergrößerung

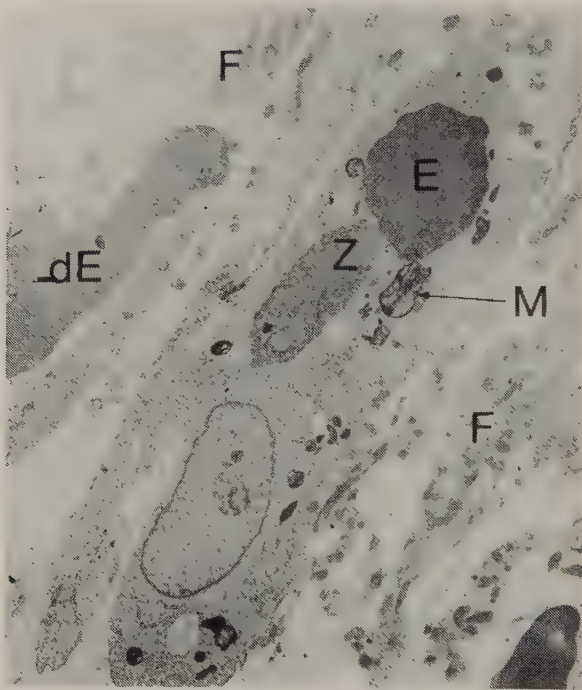


Abb. 6 : Phagozytose eines Erythrozyten (E)
und einer Zelleiche (Z) in einer Deckzelle vom
Typ A mit Vesikeln und Myelinfiguren (M), um-
geben von deformierten Erythrozyten (dE) und
Fibrin (F).

(3. Tag nach Eigenblutinjektion bei Granugenol-
induzierter Arthritis)

11.000-fache Vergrößerung

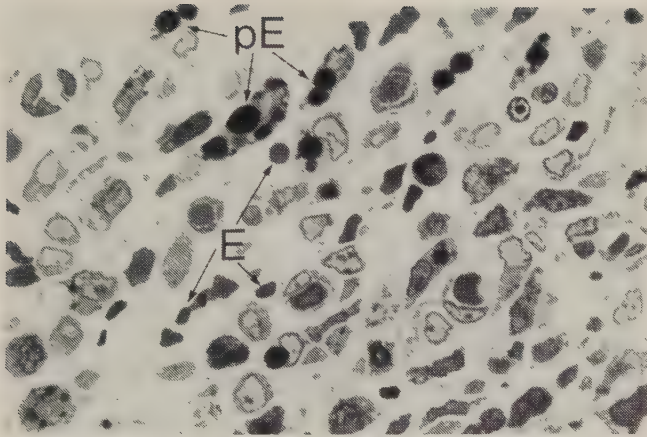


Abb. 7 : Durchtritt von Erythrozyten aus der Gelenkhöhle in die Subsynovialis : neben extrazellulär gelegenen (E), phagozytierte Erythrozyten (pE) in proliferierten Makrophagen.
(8. Tag nach operativ gesetzter Gelenkverletzung)
Toluidinblau (Semidünnschnitt) - 1000-fache Vergrößerung

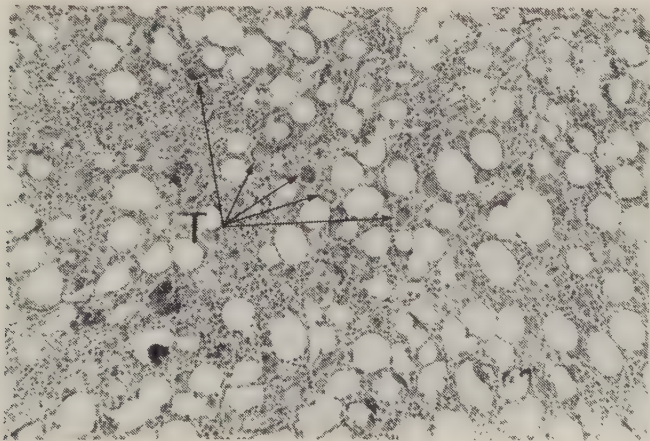


Abb. 8 : Dilatierte und thrombosierte Lymphkapillaren (T) in der entzündlich infiltrierten Subsynovialis.
(12. Tag nach Fibrospumimplantation)
Hämatoxylin/Eosin - 100-fache Vergrößerung

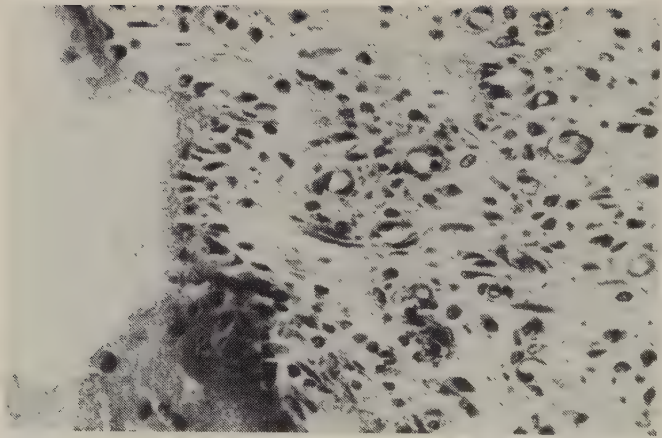


Abb. 9 : Fibrinniederschlag auf dem Stratum synoviale : beginnende Organisation mit perivaskulärer Mesenchymzellproliferation und Angioblastensprossung.
(6. Tag nach operativer Gelenkverletzung)
Hämatoxylin/Eosin - 400-fache Vergrößerung

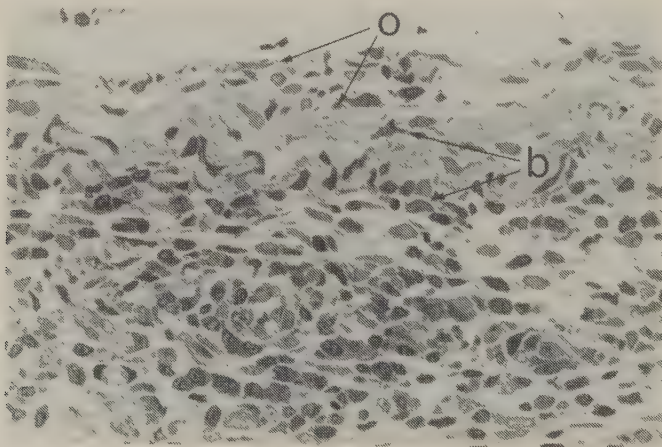


Abb. 10 : Fibrinniederschlag auf dem Stratum synoviale : basale Infiltration (b) und beginnende Überhäutung (o) des freien Randes durch Makrophagen und Fibroblasten; perivaskuläre Mesenchymzellproliferation in der Subsynovialis.
(8. Tag nach Fibrospumimplantation)
Toluidinblau (Semidünnschnitt) - 250-fache Vergrößerung

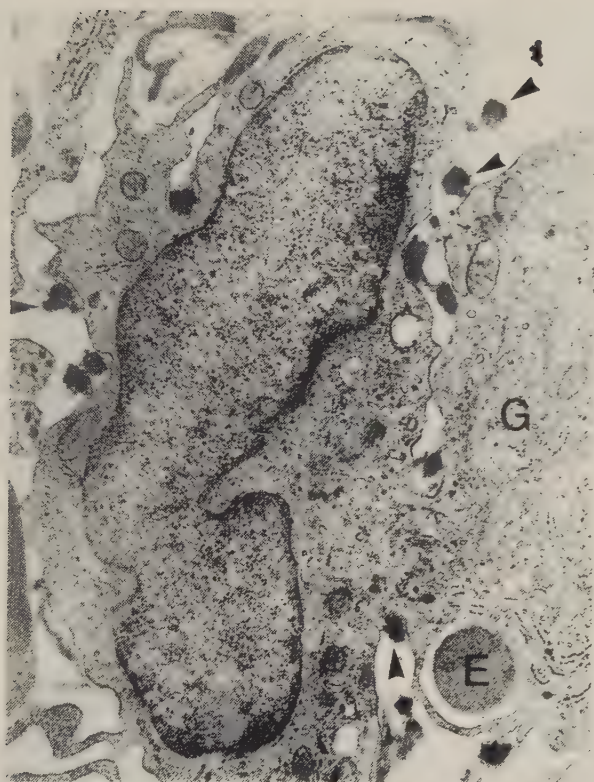


Abb. 11 : Phagozytose von Fibrinpartikeln (►)
und eines Erythrozyten (E) durch eine Deckzelle
mit großem Golgi-Apparat (G).

(3. Tag nach Eigenblutinjektion bei Granugenol-
induzierter Arthritis)

19,800-fache Vergrößerung

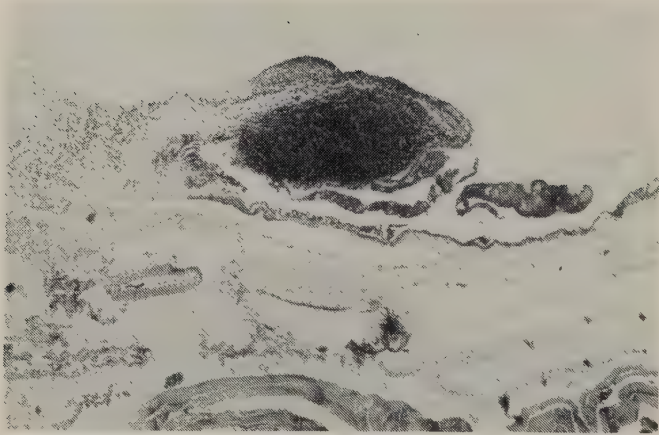


Abb. 12 : Blutgerinnsel auf dem Stratum synoviale : vollständig durch proliferierte Fibroblasten und Deckzellen überhäutet und über einen Stiel aus Fasergewebe mit der Synovialis verbunden. (9. Tag nach Eigenblutinjektion)
Amöbenfärbung - 40-fache Vergrößerung

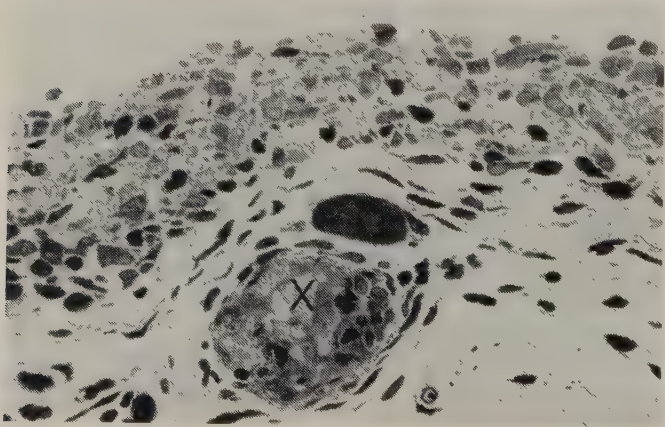


Abb. 13 : Einschluß von Gewebstrümmern (X) in die Subsynovialis nach Überhäutung durch eine neugebildete Deckzellschicht. (16. Tag nach operativ gesetzter Gelenkverletzung)
Toluidinblau (Semidünnschnitt) - 400-fache Vergrößerung

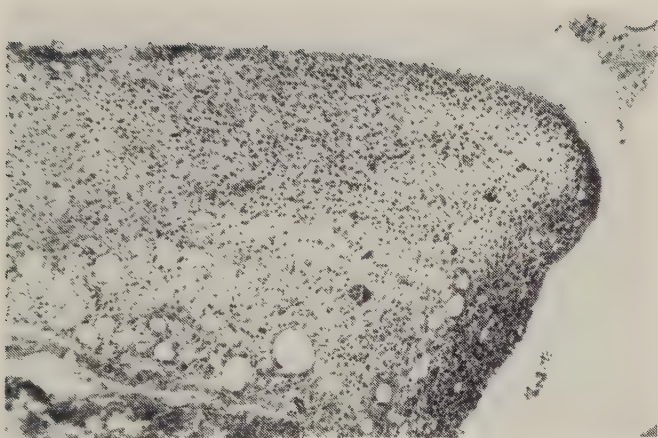


Abb. 14 : Granugenol-induzierte Arthritis mit proliferierten Histiozyten, Makrophagen und Fibroblasten sowie dilatierten Lymphkapillaren in der Subsynovialis
(18. Tag nach Granugenol-Injektion)
Hämatoxylin/Eosin - 100-fache Vergrößerung

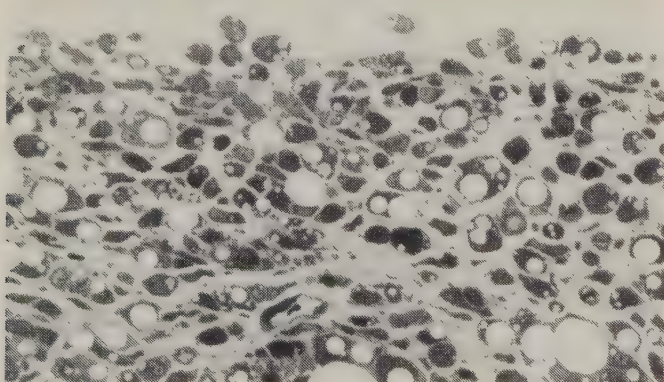


Abb. 15 : Zelluläre Resorption von Granugenol-Tropfen in proliferierten Deckzellen bzw. Makrophagen.
(18. Tag nach Granugenol-Injektion)
Toluidinblau (Semidünnschnitt) - 400-fache Vergrößerung

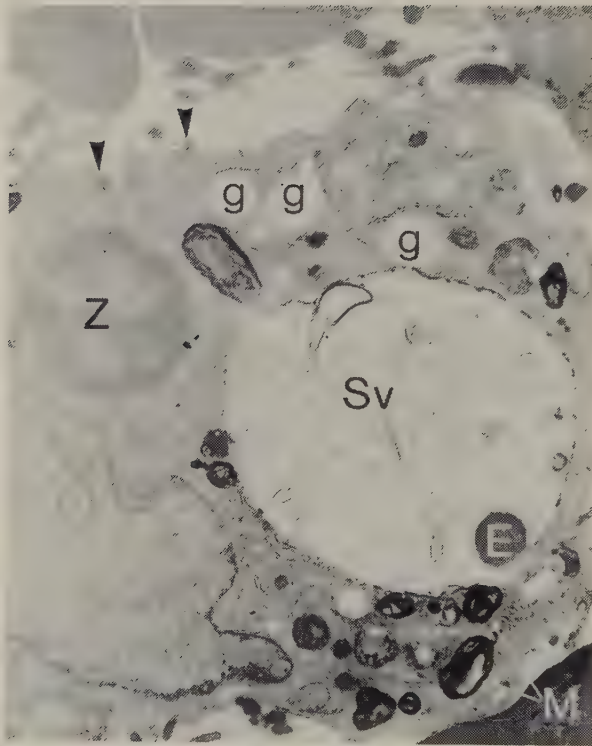


Abb. 16 : Phagozytose durch eine Deckzelle mit großem Sammelvesikel (Sv) und zahlreichen Myelinfiguren (M) : im Zytoplasma Granugenoltröpfchen (g), Zelleichen (Z) und Erythrozytenfragmente (E) und in Einbuchtungen der Zellmembran Fibrinpartikel (►).

(3. Tag nach Eigenblutinjektion bei Granugenol-induzierter Arthritis)

14. 300-fache Vergrößerung

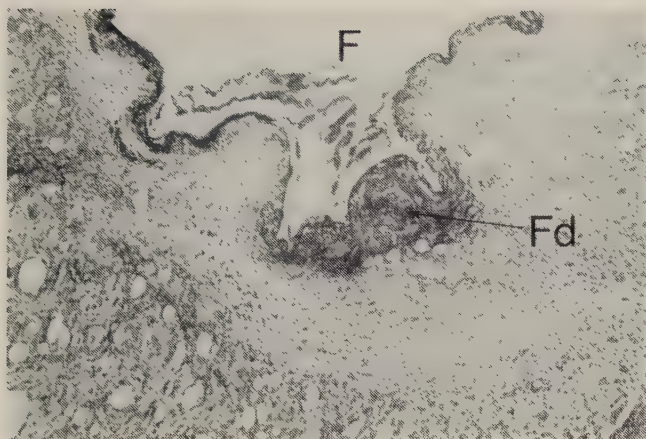


Abb. 17 : Fibrinausfällung als massives Gerinnsel (F) in einer Nische der Gelenkkapsel mit Durchtränkung (Fd) der oberflächlichen Schichten der Synovialis bei Granugenol-induzierter Arthritis.
(11. Tag nach Eigenblutinjektion bei Granugenol-induzierter Arthritis)
PAS-Reaktion - 100-fache Vergrößerung

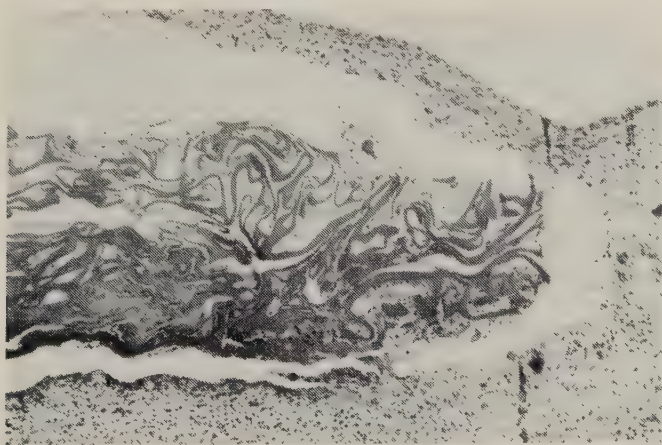


Abb. 18 : Einschluß von Fibrospum^R nach Überhäutung in die zellig-faserig verbreiterte Synovialis.
(18. Tag nach Fibrospumimplantation)
Hämatoxylin/Eosin - 100-fache Vergrößerung

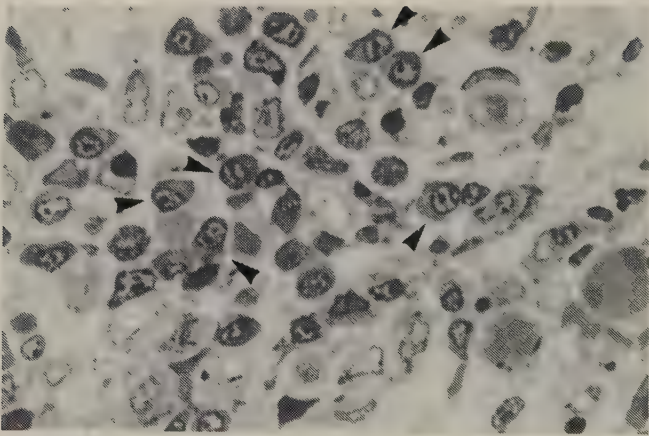


Abb. 19 : Proliferation von Mesenchymzellen und Plasmazellen (►)
in der Subsynovialis unter aufgelagertem Fibrospum^R.
(14. Tag nach Fibrospumimplantation)
Toluidinblau (Semidünnschnitt) - 1000-fache Vergrößerung

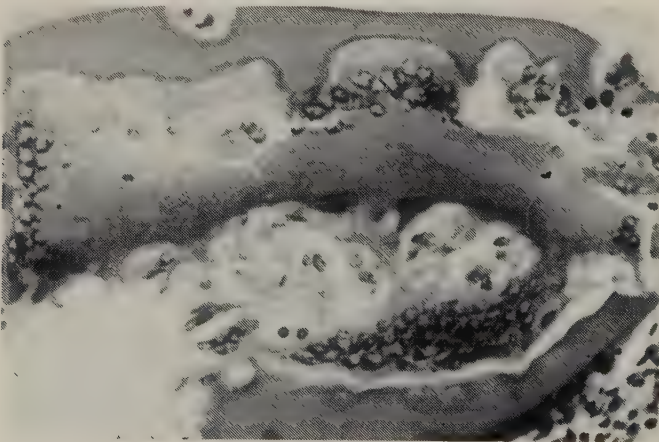


Abb. 20 : Resorption des in die Synovialis eingeschlossenen
Fibrospumpartikels durch polynukleäre Makrophagen.
(14. Tag nach Fibrospumimplantation)
Hämatoxylin/Eosin - 400-fache Vergrößerung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. DÄMMRICH für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und seine großzügige Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. K. -D. BUDRAS für seine wertvolle Hilfe bei der Durchführung der elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Gleichzeitig bin ich den Mitarbeitern beider Institute, die durch ihre Hilfsbereitschaft meine Arbeit unterstützt haben, zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 15. Juli 1949 wurde ich, Gabriella Brentano, als Tochter des Prof. Dr. med. Carlo Brentano und seiner Ehefrau Renata, geb. Baronin Berchem-Königsfeld, in Mailand (Italien) geboren.

Im Herbst 1955 wurde ich in Griante/Como (Italien) eingeschult. Im Sommer 1956 kam ich nach Berlin und besuchte die Liebfrauenschule, ein neusprachliches Gymnasium in Berlin-Charlottenburg. Dort legte ich im Februar 1968 die Reifeprüfung ab.

Nach einem Auslandsaufenthalt wurde ich im Sommersemester 1969 zum Studium der Romanistik und Politischen Wissenschaften an der Freien Universität Berlin zugelassen.

Im Sommersemester 1970 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin. Im Frühjahr 1972 legte ich die Tierärztliche Vorprüfung und im Juli 1975 die Tierärztliche Prüfung ab. Am 22. Juli 1975 erhielt ich die Approbation als Tierärztin.

In den Wintersemestern 1972/73, 1973/74 und 1974/75 war ich als studentische Hilfskraft im Institut für Veterinär-Anatomie, Histologie und Embryologie und vom 1. April 1975 bis zum 30. März 1976 als studentische Hilfskraft im Institut für Veterinär-Pathologie beschäftigt.

Seit dem 5. Juli 1976 bin ich als Wissenschaftliche Assistentin im Institut für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin tätig.

